

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/9408

REC'D 23 FEB 2001

WIPO

PCT

28.12.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1999年12月28日

10/088726

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第375152号

出願人  
Applicant(s):

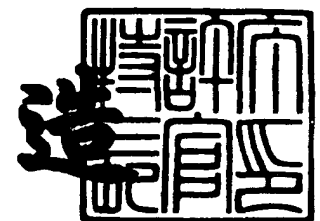
株式会社ヘリックス研究所

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 2月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3004879

【書類名】 特許願

【整理番号】 H1-113

【提出日】 平成11年12月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C12N 15/12

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県船橋市本町 4 - 4 3 - 2 - 6 0 5

【氏名】 松本 俊一郎

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県木更津市長須賀 3 9 2 - 2 0 3

【氏名】 小田 環

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県木更津市東太田 4 - 5 - 1 3 - 1 0 3

【氏名】 斎藤 洋子

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県木更津市貝渕 3 - 9 - 1 7 - 4 0 8

【氏名】 森川 紀行

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県木更津市東太田 4 - 1 1 - 1 - 3 0 2

【氏名】 吉田 賢二

【発明者】

【住所又は居所】 東京都大田区蒲田 1 - 2 4 - 4

【氏名】 諏訪 牧子

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県木更津市清見台 2 - 6 - 2 3 - 1 0 2

【氏名】 杉山 友康

【特許出願人】

【識別番号】 597059742

【氏名又は名称】 株式会社ヘリックス研究所

【代表者】 永山 治

【代理人】

【識別番号】 100102978

【弁理士】

【氏名又は名称】 清水 初志

【選任した代理人】

【識別番号】 100108774

【弁理士】

【氏名又は名称】 橋本 一憲

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 041092

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9716404

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規なグアノシン三リン酸結合蛋白質共役型の受容体およびそれらの遺伝子、並びにそれらの製造および用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 グアノシン三リン酸結合蛋白質共役型の受容体をコードする下記 (a) から (d) のいずれかに記載の DNA。

(a) 配列番号：1 から 1 3 のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質をコードする DNA。

(b) 配列番号：1 4 から 2 6 のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含む DNA。

(c) 配列番号：1 から 1 3 のいずれかに記載のアミノ酸配列において 1 もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、付加および／または挿入したアミノ酸配列からなる蛋白質をコードする DNA。

(d) 配列番号：1 4 から 2 6 のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA。

【請求項 2】 配列番号：1 から 1 3 のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質の部分ペプチドをコードする DNA。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載の DNA を含有するベクター。

【請求項 4】 請求項 1 または 2 に記載の DNA または請求項 3 に記載のベクターを保持する形質転換体。

【請求項 5】 請求項 1 または 2 に記載の DNA によりコードされる蛋白質またはペプチド。

【請求項 6】 請求項 4 に記載の形質転換体を培養し、該形質転換体またはその培養上清から発現させた蛋白質またはペプチドを回収する工程を含む、請求項 5 に記載の蛋白質またはペプチドの製造方法。

【請求項 7】 請求項 5 に記載の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法であって、

(a) 請求項 5 に記載の蛋白質またはペプチドに被検試料を接触させる工程、

(b) 該蛋白質またはペプチドに結合する化合物を選択する工程、を含む方法。

【請求項 8】 請求項 1 または 2 に記載の蛋白質とそのリガンドとの結合を阻害する活性を有する化合物のスクリーニング方法であって、

(a) 被検試料の存在下で請求項 1 または 2 に記載の蛋白質またはその部分ペプチドにリガンドを接触させ、該蛋白質またはその部分ペプチドとリガンドとの結合活性を検出する工程、

(b) 被検試料非存在下での結合活性と比較して、工程 (a) で検出された結合活性を低下させる化合物を選択する工程、を含む方法。

【請求項 9】 請求項 1 または 2 に記載の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 被検試料の存在下で該蛋白質を発現する細胞に該蛋白質のリガンドを接触させる工程、

(b) 該リガンドの該蛋白質への結合による細胞における変化を検出する工程、

(c) 被検試料非存在下での細胞における変化と比較して、工程 (b) で検出された細胞における変化を抑制または増強させる化合物を選択する工程、を含む方法。

【請求項 10】 細胞における変化が、cAMP濃度の変化またはカルシウム濃度の変化である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】 請求項 1 または 2 に記載の蛋白質に結合する抗体。

【請求項 12】 請求項 7 から 10 のいずれかに記載のスクリーニングにより単離される化合物。

【請求項 13】 請求項 12 に記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 14】 配列番号：14 から 26 のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA またはその相補鎖に相補的な、少なくとも 15 ヌクレオチドの鎖長を有するヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な G 蛋白質共役型受容体およびそれらの遺伝子、並びにそれらの製造および用途に関する。

## 【 0 0 0 2 】

## 【従来の技術】

G蛋白質共役型受容体(G protein-coupled receptors)は、三量体型GTP結合蛋白質の活性化を介して細胞内にシグナルを伝達する細胞膜受容体群の総称である。G蛋白質共役型受容体は、分子内に細胞膜貫通領域を7回有する構造上の特性から、「7回膜貫通型受容体」とも呼ばれる。G蛋白質共役型受容体は様々な生理活性物質の情報を、三量体型GTP結合蛋白質の活性化、それにより引き起こされる細胞内セカンドメッセンジャーの変動を介して細胞膜から細胞内へと伝達する。三量体型GTP結合蛋白質により制御される細胞内セカンドメッセンジャーは、アデニレートシクラーゼを介するcAMP、フォスホオリパーゼCを介するCa<sup>2+</sup>などがよく知られているが、三量体型GTP結合蛋白質を介したチャネルの制御、リン酸化酵素の活性化など多くの細胞蛋白がその標的となっていることが最近明らかとなってきた(Annu. Rev. Neurosci.(97) 20:399)。G蛋白質共役型受容体に対する基質(リガンド)は、大変多岐に渡っており、タンパク性ホルモン、ケモカイン、ペプチド、アミン、脂質由来物質、さらにはトロンビンの様なプロテアーゼもその一例となる。現在、遺伝子が同定されたG蛋白質共役型受容体の数は感覚器受容体を除くと、ヒトで300個弱存在するが、リガンドが同定されたG蛋白質共役型受容体の数は、そのうち約140種類に過ぎず、リガンド未知な「オープン G蛋白質共役型受容体」が100種類以上存在している。しかしながら実際のヒトゲノム中には、少なくとも400種類、場合によっては1000種類ものG蛋白質共役型受容体が存在する、とも想定されている(Trends Pharmacol. Sci. (97) 18:430)。この事は、今後のゲノム解析の飛躍的進展に伴って、機能未知なオープンG蛋白質共役型受容体の数も爆発的に増加する事を意味している。

## 【 0 0 0 3 】

これまでに世界の製薬企業により創られてきた薬剤は、その9割以上が細胞外空間での相互作用を標的としており、その中でもG蛋白質共役型受容体に関連する低分子薬は大部分を占めている。その根拠としては、G蛋白質共役型受容体に関連する疾患が、遺伝的疾患を始めとして、脳神経系、循環器系、消化器系、免疫系、運動器系、泌尿器生殖器系など、非常に多くの領域に関連することにある

。そのため、最近では多くの製薬企業がゲノム解析で明らかとなったオーファンG蛋白質共役型受容体を所有し、リガンド探索と生理機能の解明に鎬を削っている。こうした状況を背景として、最近では新規G蛋白質共役型受容体の生理的リガンド探索の成功例も報告され始めている。例えば、calcitonin gene-related peptide受容体 (J. Biol. Chem. (96) 271:11325)、orexin (Cell (98) 92:573)そしてprolactin-releasing peptide (Nature (98) 393:272)などの事例は、生命科学分野での基礎研究としても大きな衝撃を持つ事例であった。

## 【0004】

特に、オーファンG蛋白質共役型受容体は新たな薬剤開発に繋がる可能性の高い標的として、多大な注目を集めている。一般的にオーファンG蛋白質共役型受容体には特異的なリガンドが存在しないため、そのアゴニスト、アンタゴニストを開発することは困難であった。しかし、近年、充実された化合物ライブラリーとハイスループットスクリーニングと組み合わせることで、オーファンG蛋白質共役型受容体を標的とした薬剤の創製が提唱されている (Trends Pharmacol. Sci. (97) 18:430, Br. J. Pharm. (98) 125:1387)。すなわち、遺伝子操作によって同定されたオーファンG蛋白質共役型受容体を、細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMP,  $\text{Ca}^{2+}$ の変化を指標とした機能スクリーニングにより生理的アゴニストを発見し、生体内機能解析を行うというものである。この際、化合物ライブラリーを利用して、スクリーニングをハイスループット化することにより、オーファンG蛋白質共役型受容体に対する特異的な代替 (surrogate) アゴニスト及びアンタゴニストの発見、ひいては特定の疾患治療薬の開発も理論的には可能となる。

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、このようなG蛋白質共役型受容体を取り巻く現状に鑑みてなされたものであり、その目的は新規なG蛋白質共役型受容体およびその遺伝子、並びにそれらの製造方法及び用途を提供することにある。さらにこれら分子を薬剤開発研究の標的として提供することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ヒト組織cDNAを鋳型にしたポリメラーゼ連鎖反応を実施することにより、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと考えられる疎水性領域を保持する13種類の新規遺伝子を単離することに成功した。これら遺伝子やその翻訳産物である蛋白質は、リガンドのスクリーニングや医薬品として有用なアゴニストやアンタゴニストのスクリーニングに利用し得る。

【0007】

即ち、本発明は、新規なG蛋白質共役型受容体およびそれらの遺伝子、並びにそれらの製造および用途に関し、より具体的には、

(1) グアノシン三リン酸結合蛋白質共役型の受容体をコードする下記(a)から(d)のいずれかに記載のDNA、

(a) 配列番号：1から13のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質をコードするDNA、

(b) 配列番号：14から26のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含むDNA、

(c) 配列番号：1から13のいずれかに記載のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、付加および／または挿入したアミノ酸配列からなる蛋白質をコードするDNA、

(d) 配列番号：14から26のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAにストリンジントな条件下でハイブリダイズするDNA、

(2) 配列番号：1から13のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質の部分ペプチドをコードするDNA、

(3) (1)または(2)に記載のDNAを含有するベクター、

(4) (1)または(2)に記載のDNAまたは(3)に記載のベクターを保持する形質転換体、

(5) (1)または(2)に記載のDNAによりコードされる蛋白質またはペプチド、

(6) (4)に記載の形質転換体を培養し、該形質転換体またはその培養上



清から発現させた蛋白質またはペプチドを回収する工程を含む、(5)に記載の蛋白質またはペプチドの製造方法、

(7) (5)に記載の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法であって、

(a) (5)に記載の蛋白質またはペプチドに被検試料を接触させる工程、

(b) 該蛋白質またはペプチドに結合する化合物を選択する工程、を含む方法、

(8) (1)または(2)に記載の蛋白質とそのリガンドとの結合を阻害する活性を有する化合物のスクリーニング方法であって、

(a) 被検試料の存在下で(1)または(2)に記載の蛋白質またはその部分ペプチドにリガンドを接触させ、該蛋白質またはその部分ペプチドとリガンドとの結合活性を検出する工程、

(b) 被検試料非存在下での結合活性と比較して、工程(a)で検出された結合活性を低下させる化合物を選択する工程、を含む方法、

(9) (1)または(2)に記載の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 被検試料の存在下で該蛋白質を発現する細胞に該蛋白質のリガンドを接触させる工程、

(b) 該リガンドの該蛋白質への結合による細胞における変化を検出する工程、

(c) 被検試料非存在下での細胞における変化と比較して、工程(b)で検出された細胞における変化を抑制または増強させる化合物を選択する工程、を含む方法、

(10) 細胞における変化が、cAMP濃度の変化またはカルシウム濃度の変化である、(8)または(9)に記載の方法、

(11) (1)または(2)に記載の蛋白質に結合する抗体、

(12) (7)から(10)のいずれかに記載のスクリーニングにより単離される化合物、および

(13) (12)に記載の化合物を有効成分とする医薬組成物、および

(14) 配列番号：14から26のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAまたはその相補鎖に相補的な、少なくとも15ヌクレオチドの鎖長を有するヌクレ

オチド、を提供するものである。

【0008】

なお、本発明において「G蛋白質共役型受容体」とは、GTP結合蛋白質の活性化を介して細胞内にシグナルを伝達する細胞膜受容体を指す。

【0009】

本発明において「リガンド」とは、G蛋白質共役型受容体に結合し、細胞内にシグナルを伝達する生理的物質を指す。ここで「生理的物質」とは、生体内でG蛋白質共役型受容体に結合している化合物を指す。

【0010】

本発明において「アゴニスト」とは、G蛋白質共役型受容体に結合し、細胞内にシグナルを伝達しうる化合物を指し、生理的物質、人工的に合成した化合物、天然由来の化合物を含む。

【0011】

本発明において「アンタゴニスト」とは、リガンドがG蛋白質共役型受容体に結合すること、もしくは細胞内にシグナルを伝達することを阻害する化合物を指し、生理的物質、人工的に合成した化合物、天然由来の化合物を含む。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明は、新規なG蛋白質共役型受容体および該蛋白質をコードするDNAを提供する。本発明に含まれる、本発明者等により単離された13のヒト由来のcDNAクローンを、「GPRv4」、「GPRv8」、「GPRv11」、「GPRv12」、「GPRv13」、「GPRv14」、「GPRv15」、「GPRv16」、「GPRv17」、「GPRv19」、「GPRv20」、「GPRv21」、「GPRv31」と命名した（必要に応じてこれらクローンをまとめて「GPRv」と称する）。これらcDNAの塩基配列を配列番号：14から26に、該cDNAによりコードされる蛋白質のアミノ酸配列を配列番号：1から13に示す。

【0013】

BLAST検索の結果、GPRv cDNAがコードする蛋白質は、いずれも既知のG蛋白質共役型受容体と有意なアミノ酸配列上の相同性を示した。具体的には、「GPRv4」はORF1A PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (Q91178, 428aa)に対して31%

の相同性を、「GPRv8」はHUMAN VASOPRESSIN V1B RECEPTOR (P47901, 424aa)に対して36%の相同性を、「GPRv11」はHUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (P49146, 381aa)に対して31%の相同性を、「GPRv12」はRAT 5-HYDROXYTRYPTAMINE 6 RECEPTOR (P31388, 436aa)に対して27%の相同性を、「GPRv13」はPONPY C5A A NAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR (P79234, 340aa)に対して39%の相同性を、「GPRv14」はCHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 (P32250, 308aa)に対して40%の相同性を、「GPRv15」はHUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E RECEPTOR (P28566, 365aa)に対して26%の相同性を、「GPRv16」はMOUSE GALANIN RECEPTOR TYPE 1 (P56479, 348aa)に対して28%の相同性を、「GPRv17」はHUMAN PROBABLE G PROTEIN-COUPLE D RECEPTOR GPR24 (Q99705, 402aa)に対して38%の相同性を、「GPRv19」はAPIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE (P90680, 377aa)に対して25%の相同性を、「GPRv20」はRAT MAS PROTO-ONCOGENE (P12526, 324aa)に対して38%の相同性を、「GPRv21」はBOVIN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (P79113, 384aa)に対して30%の相同性を、「GPRv31」はSHEEP THYROTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR (Q28596, 398aa)に対して29%の相同性を、それぞれ示した。また、本発明者等が単離したGPRv cDNAがコードする蛋白質（以下、「GPRv蛋白質」と称することがある）は、いずれもG蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと考えられる疎水性領域を保持していた。これら事実から、GPRv cDNAは、いずれもG蛋白質共役型受容体ファミリーに属する蛋白質をコードしていると考えられる。G蛋白質共役型受容体は、そのリガンドの作用によりG蛋白質の活性化を通じて細胞内ヘシグナル伝達を行なう活性を有しており、上記したように遺伝的疾患を始めとして、脳神経系、循環器系、消化器系、免疫系、運動器系、泌尿器生殖器系などの非常に多くの領域の疾患に関連している。従って、GPRv蛋白質は、GPRv蛋白質の機能を調節するアゴニストやアンタゴニストなどのスクリーニングに利用することができ、上記疾患に対する医薬品の開発の重要な標的となる。

#### 【 0 0 1 4 】

本発明は、また、GPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。ここで「機能的に同等」とは、対象となる蛋白質がGPRv蛋白質と同等の生物学的特性を有していることを意味する。GPRv蛋白質が持つ生物学的特性としては、三量体型GTP

結合蛋白質の活性化を介して細胞内へシグナル伝達を行なう活性が挙げられる。三量体型GTP結合蛋白質は、活性化する細胞内伝達系の種類によって、 $\text{Ca}^{2+}$ を上昇させるGq型、cAMPを上昇させるGs型、そしてcAMPを抑制するGi型の3種類のカテゴリーに分類される (Trends Pharmacol. Sci. (99) 20:118)。従って、対象となる蛋白質がGPRv蛋白質と同等の生物学的特性を有しているか否かは、例えば、その活性化による細胞内のcAMP濃度もしくはカルシウム濃度の変化を検出することにより評価することが可能である。

## 【 0 0 1 5 】

GPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質を調製するための方法の1つの態様としては、蛋白質中のアミノ酸配列に変異を導入する方法が挙げられる。このような方法には、例えば、部位特異的変異誘発法(Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. Jhon Wily & Sons Section 8.1-8.5)) が含まれる。また、蛋白質中のアミノ酸の変異は、自然界において生じることもある。本発明には、このように人工的か自然に生じたものかを問わず、GPRv蛋白質のアミノ酸配列(配列番号: 1 から 1 3)において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入および/もしくは付加などにより変異した蛋白質であって、GPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質が含まれる。これら蛋白質におけるアミノ酸の変異数や変異部位は、GPRv蛋白質の機能が保持される限り制限はない。変異数は、典型的には、全アミノ酸の10%以内であり、好ましくは全アミノ酸の5%以内であり、さらに好ましくは全アミノ酸の1%以内であると考えられる。

## 【 0 0 1 6 】

GPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質を調製するための方法の他の態様としては、ハイブリダイゼーション技術あるいは遺伝子増幅技術を利用する方法が挙げられる。即ち、当業者であれば、ハイブリダイゼーション技術 (Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. Jhon Wily & Sons Section 6.3-6.4)を利用してGPRv蛋白質をコードするDNA配列(配列番号: 1 4 から 2 6) またはその一部をもとに同種または異種生物由来のDNA試料から、これと相同性の高いDNAを単離して、該DNAからGPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質を得ることは、通常行いうることである。このようにGPRv蛋白質をコードす

るDNAとハイブリダイズするDNAによりコードされる蛋白質であって、GPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質もまた本発明の蛋白質に含まれる。

【0017】

このような蛋白質を単離するための生物としては、ヒト以外に、例えば、ラット、マウス、ウサギ、ニワトリ、ブタ、ウシ等が挙げられるが、これらに制限されない。

【0018】

GPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするDNAを単離するためのストリンジентなハイブリダイゼーション条件としては、通常「1xSSC、0.1% SDS、37℃」程度の条件であり、より厳しい条件としては「0.5xSSC、0.1% SDS、42℃」程度の条件であり、さらに厳しい条件としては「0.2xSSC、0.1% SDS、65℃」程度の条件である。このようにハイブリダイゼーションの条件が厳しくなるほどプローブ配列と高い相同性を有するDNAの単離を期待しうる。但し、上記SSC、SDSおよび温度の条件の組み合わせは例示であり、当業者であれば、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーを決定する上記若しくは他の要素（例えば、プローブ濃度、プローブの長さ、ハイブリダイゼーション反応時間など）を適宜組み合わせることにより、上記と同様のストリンジエンシーを実現することが可能である。

【0019】

このようなハイブリダイゼーション技術を利用して単離されるDNAがコードする蛋白質は、通常、GPRv蛋白質とアミノ酸配列において高い相同性を有する。高い相同性とは、少なくとも40%以上、好ましくは60%以上、さらに好ましくは80%以上（例えば、90%以上や95%以上）の配列の相同性を指す。相同性の特定は、BLAST検索アルゴリズムを用いて決定することができる。

【0020】

また、遺伝子増幅技術（PCR）（Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 6.1-6.4）を用いてGPRv蛋白質をコードするDNA配列（配列番号：14から26）の一部を基にプライマーを設計し、GPRv蛋白質をコードするDNA配列と相同性の高いDNA断

片を単離し、該DNAを基にGPRv蛋白質と機能的に同等な蛋白質を得ることも可能である。

#### 【0021】

本発明は、また、本発明の蛋白質の部分ペプチドを含む。この部分ペプチドには、リガンドに結合するがシグナル伝達を行なわないペプチドが含まれる。このようなペプチドを基に作製したアフィニティーカラムは、リガンドのスクリーニングに好適に用いることができる。また、本発明の蛋白質の部分ペプチドは、抗体作製に用いることも可能である。本発明の部分ペプチドは、例えば、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明の蛋白質を適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。本発明の部分ペプチドは、通常、8アミノ酸残基以上、好ましくは12アミノ酸残基以上（例えば、15アミノ酸残基以上）である。

#### 【0022】

本発明の蛋白質は、組み換え蛋白質として、また天然の蛋白質として調製することが可能である。組み換え蛋白質は、例えば、後述するように本発明の蛋白質をコードするDNAを挿入したベクターを適当な宿主細胞に導入し、形質転換体内で発現した蛋白質を精製することにより調製することが可能である。一方、天然の蛋白質は、例えば、後述する本発明の蛋白質に対する抗体を結合したアフィニティーカラムを利用して調製することができる（Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. Jhon Wily & Sons Section 16.1-16.19）。アフィニティー精製に用いる抗体は、ポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。また、インビトロトランスレーション（例えば、「On the fidelity of mRNA translation in the nuclease-treated rabbit reticulocyte lysate system. Dasso, M.C., Jackson, R.J. (1989) NAR 17: 3129-3144」参照）などにより本発明の蛋白質を調製することも可能である。

#### 【0023】

また、本発明は、上記本発明の蛋白質をコードするDNAを提供する。本発明のDNAとしては、本発明の蛋白質をコードしうるものであれば、その形態に特に制限はなく、cDNAの他、ゲノムDNA、化学合成DNAなども含まれる。また、本発明の蛋

白質をコードしうる限り、遺伝暗号の縮重に基づく任意の塩基配列を有するDNAが含まれる。本発明のDNAは、上記のように、GPRv蛋白質をコードするDNA配列（配列番号：14から26）あるいはその一部をプローブとしたハイブリダイゼーション法やこれらDNA配列をもとに合成したプライマーを用いたPCR法等の常法により単離することが可能である。

## 【0024】

また、本発明は、本発明のDNAが挿入されたベクターを提供する。本発明のベクターとしては、挿入したDNAを安定に保持するものであれば特に制限されず、例えば 宿主に大腸菌を用いるのであれば、クローニング用ベクターとしてはpBluescriptベクター(Stratagene社製)などが好ましい。本発明の蛋白質を生産する目的においてベクターを用いる場合には、特に発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、試験管内、大腸菌内、培養細胞内、生物個体内で蛋白質を発現するベクターであれば特に制限されないが、例えば、試験管内発現であればpBESTベクター（プロメガ社製）、大腸菌であればpETベクター（Invitrogen社製）、培養細胞であればpME18S-FL3ベクター（GenBank Accession No. AB009864）、生物個体であればpME18Sベクター（Mol Cell Biol. 8:466-472(1988)）などが好ましい。ベクターへの本発明のDNAの挿入は、常法により、例えば、制限酵素サイトを用いたりガーゼ反応により行うことができる（Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons . Section 11.4-11.11）。

## 【0025】

また、本発明は、本発明のDNAまたは本発明のベクターを保持する形質転換体を提供する。本発明のベクターが導入される宿主細胞としては特に制限はなく、目的に応じて種々の宿主細胞が用いられる。蛋白質を高発現させるための真核細胞としては、例えば、COS細胞、CHO細胞などを例示することができる。宿主細胞へのベクター導入は、例えば、リン酸カルシウム沈殿法、電気パルス穿孔法（Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 9.1-9.9）、リポフェクタミン法（GIBCO-BRL社製）、マイクロインジェクション法などの公知の方法で行うことが可能である。

## 【 0 0 2 6 】

また、本発明は、本発明の蛋白質をコードするDNA（配列番号：14から26に記載の塩基配列からなるDNAまたはその相補鎖）に相補的な、少なくとも15ヌクレオチドの鎖長を有するヌクレオチドを提供する。ここで「相補鎖」とは、A:T（ただしRNAの場合はU）、G:Cの塩基対からなる2本鎖核酸の一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも15個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは90%、さらに好ましくは95%以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。相同性を決定するためのアルゴリズムは本明細書に記載したものを使用すればよい。このようなヌクレオチドは、本発明のDNAを検出、単離するためのプローブとして、また、本発明のDNAを増幅するためのプライマーとして利用することが可能である。プライマーとして用いる場合には、通常、15bp～100bp、好ましくは15bp～35bpの鎖長を有する。また、プローブとして用いる場合には、本発明のDNAの少なくとも一部若しくは全部の配列を含む少なくとも15bpの鎖長のヌクレオチドが用いられる。このようなヌクレオチドは、好ましくは本発明の蛋白質をコードするDNAに特異的にハイブリダイズするものである。「特異的にハイブリダイズする」とは、通常のハイブリダイゼーション条件下、好ましくはストリンジェントな条件下で、本発明の蛋白質をコードするDNA（配列番号：14から26）とハイブリダイズし、他の蛋白質をコードするDNAとはハイブリダイズしないことを意味する。

## 【 0 0 2 7 】

これらヌクレオチドは、本発明の蛋白質の異常を検査・診断するために利用できる。例えば、これらヌクレオチドをプローブやプライマーとして用いたノーザンハイブリダイゼーションやRT-PCRにより、本発明の蛋白質をコードするDNAの発現異常を検査することができる。また、これらヌクレオチドをプライマーとして用いたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により本発明の蛋白質をコードするDNAやその発現制御領域を増幅し、RFLP解析、SSCP、シーケンシング等の方法により、DNA配列の異常を検査・診断することができる。

## 【 0 0 2 8 】



また、これらヌクレオチドには、本発明の蛋白質の発現を抑制するためのアンチセンスDNAが含まれる。アンチセンスDNAは、アンチセンス効果を引き起こすために、少なくとも15bp以上、好ましくは100bp、さらに好ましくは500bp以上の鎖長を有し、通常、3000bp以内、好ましくは2000bp以内の鎖長を有する。このようなアンチセンスDNAには、本発明の蛋白質の異常（機能異常や発現異常）などに起因した疾患の遺伝子治療への応用も考えられる。該アンチセンスDNAは、例えば、本発明の蛋白質をコードするDNA（例えば、配列番号：14から26）の配列情報を基にホスホロチオネート法（Stein, 1988 Physicochemical properties of phosphorothioate oligodeoxynucleotides. Nucleic Acids Res 16, 3209-21 (1988)）などにより調製することが可能である。

## 【0029】

本発明のヌクレオチドは、遺伝子治療に用いる場合には、例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクターなどのウイルスベクターやリポソームなどの非ウイルスベクターなどを利用して、*ex vivo*法や*in vivo*法などにより患者へ投与を行うことが考えられる。

## 【0030】

また、本発明は、本発明の蛋白質に結合する抗体を提供する。本発明の抗体の形態には特に制限はなく、ポリクローナル抗体やモノクローナル抗体または抗原結合性を有するそれらの一部も含まれる。また、全てのクラスの抗体が含まれる。さらに、本発明の抗体には、ヒト化抗体などの特殊抗体も含まれる。

## 【0031】

本発明の抗体は、ポリクローナル抗体の場合には、常法に従い本発明の蛋白質のアミノ酸配列に相当するオリゴペプチドを合成し、家兎に免疫することにより得ることが可能である（Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.12-11.13）。モノクローナル抗体の場合には、常法に従い大腸菌で発現し精製した蛋白質を用いてマウスを免疫し、その脾臓細胞と骨髓腫細胞を細胞融合させたハイブリドーマ細胞を調製し、該ハイブリドーマ細胞から得ることができる（Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & S

ons, Section 11.4-11.11)。

【 0 0 3 2 】

本発明の蛋白質に結合する抗体は、本発明の蛋白質の精製に加え、例えば、本発明の蛋白質の発現異常や構造異常の検査・診断に利用することも考えられる。具体的には、例えば組織、血液、または細胞などから蛋白質を抽出し、ウェスタンブロッティング、免疫沈降、ELISA等の方法による本発明の蛋白質の検出を通して、発現や構造の異常の有無を検査・診断することができる。

【 0 0 3 3 】

また、本発明の蛋白質に結合する抗体を、本発明の蛋白質に関連した疾患の治療などの目的に利用することも考えられる。本発明の抗体は、本発明の蛋白質のアゴニストやアンタゴニストとして作用し得る。抗体を患者の治療目的で用いる場合には、ヒト抗体またはヒト化抗体が免疫原性の少ない点で好ましい。ヒト抗体は、免疫系をヒトのものと入れ換えたマウス（例えば、「Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice, Mendez, M.J. et al.(1997) Nat.Genet.15:146-156」参照）に免疫することにより調製することができる。また、ヒト化抗体は、モノクローナル抗体の超可変領域を用いた遺伝子組み換えによって調製することができる(Methods in Enzymology 203, 99-121(1991))。

【 0 0 3 4 】

また、本発明は、本発明の蛋白質を利用した、本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a) 本発明の蛋白質またはその部分ペプチドに被検試料を接触させる工程、(b) 該蛋白質またはその部分ペプチドに結合する化合物を選択する工程を含む。

【 0 0 3 5 】

被検試料としては、特に制限はなく、例えば、種々のG蛋白質共役型受容体のリガンド活性については不明の公知化合物やペプチド（例えば、ケミカルファイルに登録されているもの）あるいはファージ・ディスプレイ法(J. Mol. Biol. (1991) 222, 301-310)などを応用して作成されたランダム・ペプチド群を用いることができる。また、微生物の培養上清や、植物、海洋生物由来の天然成分な

どもスクリーニングの対象となる。その他、脳をはじめとする生体組織抽出物、細胞抽出液、遺伝子ライブラリーの発現産物などが挙げられるが、これらに制限されない。

【 0 0 3 6 】

スクリーニングに用いる本発明の蛋白質は、例えば、細胞表面に発現した形態、該細胞の細胞膜画分としての形態、アフィニティーカラムに結合した形態であってもよい。

【 0 0 3 7 】

具体的なスクリーニングの手法としては、例えば、本発明の蛋白質のアフィニティーカラムに被検試料を接触させ本発明の蛋白質に結合する化合物を精製する方法、ウエストウエスタンブロッティング法など多くの公知の方法を利用することができる。これら方法を利用する場合には、被検試料は適宜標識し、この標識を利用して本発明の蛋白質との結合を検出することができる。また、これら方法の他に、本発明の蛋白質を発現する細胞膜を調製して、これをチップ上に固定し、リガンド結合時に三量体型GTP結合蛋白質が乖離する事を、表面プラズモン共鳴 (surface plasmon resonance) の変化で検出する方法 (Nature Biotechnology (99) 17:1105) を用いることも可能である。

【 0 0 3 8 】

また、被検試料と本発明の蛋白質との結合活性は、被検試料が細胞表面に発現させた本発明の蛋白質へ結合することにより生じる細胞における変化を指標に検出することもできる。このような変化としては、例えば、細胞内の $\text{Ca}^{2+}$ レベルの変化やcAMPレベルの変化が挙げられるが、これらに制限されない。具体的には、G蛋白質共役型受容体に対するアゴニスト活性はGTP  $\gamma$  S結合法により測定できる。

【 0 0 3 9 】

この方法の1つの実施例として、G蛋白質共役型受容体を発現させた細胞膜を20 mM HEPES (pH 7.4), 100 mM NaCl, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 50  $\mu$ M GDP溶液中で、 $^{35}\text{S}$ で標識されたGTP  $\gamma$  S 400 pMと混合させ、被検試料存在下と非存在下でインキュベーション後、濾過 (filtration) を行い、結合したGTP  $\gamma$  Sの放射活性を比較する。

手法を用いることができる。

【0040】

またG蛋白質共役型受容体は、三量体型GTP結合蛋白質の活性化を介して細胞内にシグナルを伝達するシステムを共有している。三量体型GTP結合蛋白質は、活性化する細胞内伝達系の種類によって、 $\text{Ca}^{2+}$ を上昇させるGq型、cAMPを上昇させるGs型、そしてcAMPを抑制するGi型の3種類に分類される。このことを応用してGq蛋白 $\alpha$ サブユニットと他のG蛋白 $\alpha$ サブユニットとをキメラ化し、リガンドスクリーニングの際の陽性シグナルをGqの細胞内伝達経路である、 $\text{Ca}^{2+}$ 上昇に帰結させることが可能である。上昇した $\text{Ca}^{2+}$ レベルは、TRE (TPA responsive element) を上流に有するレポーター遺伝子系、Fluor-3などの染色指示薬そして蛍光蛋白aequorinなどの変化を指標として検出ができる。同様に、Gs蛋白 $\alpha$ サブユニットと他のG蛋白 $\alpha$ サブユニットとをキメラ化し、陽性シグナルをGsの細胞内伝達経路である、cAMP上昇に帰結させ、CRE (cAMP-responsive element) を上流に有するレポーター遺伝子系での変化を指標とすることも可能である (Trends Pharmacol. Sci. (99) 20:118)。

【0041】

このスクリーニング系において本発明の蛋白質を発現させる宿主細胞としては特に制限はなく、目的に応じて種々の宿主細胞が用いられるが、例えば、COS細胞、CHO細胞、HEK293細胞などを例示することができる。本発明の蛋白質を脊椎動物細胞で発現させるためのベクターとしては、本発明の蛋白質をコードする遺伝子上流に位置するプロモーター、RNAのスプライス部位、ポリアデニル化部位および転写終結配列や複製起点等を有するものを好適に用いることができる。例えば、SV40の初期プロモーターを有するpSV2dhfr (Mol.Cell.Biol.(1981)1,854-864) や、pEF-BOS (Nucleic Acids Res.(1990)18,5322)、pCDM8 (Nature(1987)329,840-842)、pCEP4 (Invitrogen社) などは、G蛋白質共役型受容体を発現させるのに有用なベクターである。ベクターへの本発明のDNAの挿入は常法により制限酵素サイトを用いたりガーゼ反応により行うことができる (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4~11.11) また、宿主細胞へのベクター導入は、例

例えば、リン酸カルシウム沈殿法、電気パルス穿孔法 (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 9.1-9.9)、リポフェクタミン法 (GIBCO-BRL社製)、FuGENE6試薬 (ベーリンガーマンハイム社)、マイクロインジェクション法などの公知の方法で行うことが可能である。

【0042】

上記の本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法により、リガンドが単離されれば、本発明の蛋白質とリガンドの相互作用を阻害する化合物のスクリーニングが可能となる。従って、本発明は、また、本発明の蛋白質とそのリガンドとの結合を阻害する活性を有する化合物のスクリーニング方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a) 被検試料の存在下で本発明の蛋白質またはその部分ペプチドにリガンドを接触させ、該蛋白質またはその部分ペプチドとリガンドとの結合活性を検出する工程、(b) 被検試料非存在下での結合活性と比較して、工程(a)で検出された結合活性を低下させる化合物を選択する工程、を含む。

【0043】

被検試料としては、特に制限はなく、例えば、コンビナトリアル・ケミストリー技術 (Tetrahedron (1995) 51, 8135-8137) によって得られた化合物群、あるいはファージ・ディスプレイ法 (J. Mol. Biol. (1991) 222, 301-310) などを応用して作成されたランダム・ペプチド群を用いることができる。また、微生物の培養上清や、植物、海洋生物由来の天然成分などもスクリーニングの対象となる。その他、脳をはじめとする生体組織抽出物、細胞抽出液、遺伝子ライブラリーの発現産物、合成低分子化合物、合成ペプチド、天然化合物などが挙げられるが、これらに制限されない。

【0044】

スクリーニングに用いる本発明の蛋白質は、例えば、細胞表面に発現した形態、該細胞の細胞膜画分としての形態、アフィニティーカラムに結合した形態であってもよい。

【0045】

具体的なスクリーニングの手法としては、例えば、リガンドを放射性同位元素などで標識して、被検試料の存在下において本発明の蛋白質と接触させ、被検試料非存在下で検出した場合と比較して、本発明の蛋白質とリガンドとの結合活性を低下させる化合物を、該リガンドに付された標識を基に検出する方法を用いることができる。また、上記の本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニングの場合と同様に、細胞内の変化を指標にスクリーニングすることも可能である。即ち、本発明の蛋白質を発現する細胞に被検試料の存在下でリガンドを接触させ、被検試料非存在下で検出した場合と比較して、該細胞における変化を減少させる化合物を選択することにより、本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害する化合物をスクリーニングすることが可能である。本発明の蛋白質を発現する細胞は、上記した本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニングの場合と同様に調製することができる。このスクリーニングにより単離される化合物は、本発明の蛋白質のアゴニストやアンタゴニストの候補となる。

## 【 0 0 4 6 】

また、本発明は、本発明の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物をスクリーニングする方法を提供する。このスクリーニング方法は、（a）被検試料の存在下で本発明の蛋白質を発現する細胞に該蛋白質のリガンドを接触させる工程、（b）該リガンドの本発明の蛋白質への結合による細胞における変化を検出する工程、（c）被検試料非存在下での細胞における変化と比較して、工程（b）で検出された細胞における変化を抑制または増強させる化合物を選択する工程、を含む。

## 【 0 0 4 7 】

被検試料としては、上記の本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害する化合物のスクリーニング方法と同様に、コンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られた化合物群、ファージ・ディスプレイ法などを応用して作成されたランダム・ペプチド群、微生物の培養上清や、植物、海洋生物由来の天然成分、生体組織抽出物、細胞抽出液、遺伝子ライブラリーの発現産物、合成低分子化合物、合成ペプチド、天然化合物などを用いることができる。また、上記の本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害する化合物のスクリーニングにより単離された化合物

を被検試料として用いることも可能である。本発明の蛋白質を発現する細胞は、上記した本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニングの場合と同様に調製することができる。被検試料接触後の細胞における変化は、上記のスクリーニング方法と同様に、細胞内の $\text{Ca}^{2+}$ レベルやcAMPレベルの変化を指標に検出することができる。また、細胞内のシグナル伝達を検出する場合には、ルシフェラーゼなどをレポーター遺伝子とするレポーターアッセイ系等の測定系を利用して検出することも可能である。

## 【0048】

この検出の結果、被検試料非存在下においてリガンドを接触させた場合の細胞における変化と比較して、被検試料を接触させた場合における細胞における変化が抑制されていれば、用いた被検試料は、本発明の蛋白質の活性を阻害する化合物であると判定される。逆に、被検試料が該細胞における変化を増強させれば、該化合物は、本発明の蛋白質の活性を促進する化合物であると判定される。なお、ここでいう「本発明の蛋白質の活性の促進または阻害する」とは、本発明の蛋白質に対する直接的な作用であると、間接的な作用であるとを問わず、結果として本発明の蛋白質の活性が促進または阻害されることを指す。従って、このスクリーニングにより単離される化合物には、本発明の蛋白質またはリガンドに作用してこれらの結合を阻害または促進することにより本発明の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物の他、これらの結合自体を阻害または促進しないが、結果として本発明の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物も含まれる。このような化合物には、例えば、本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害しないが、細胞内のシグナル伝達経路を阻害若しくは促進する化合物が含まれる。

## 【0049】

本発明のスクリーニング方法により単離される化合物を医薬品として用いる場合には、単離された化合物自体を直接患者に投与する以外に、公知の製剤学的方法により製剤化した医薬組成物として投与を行うことも可能である。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤などと適宜組み合わせる製剤化して投与することが考えられる。患者への投与は、一般的には、例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射な

ど当業者に公知の方法により行いうる。投与量は、患者の体重や年齢、投与方法などにより変動するが、当業者であれば適当な投与量を適宜選択することが可能である。また、該化合物がDNAによりコードされうるものであれば、該DNAを遺伝子治療用ベクターに組み込み、遺伝子治療を行うことも考えられる。

【 0 0 5 0 】

【実施例】

次に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。なお、特に断りがない場合は、公知の方法 (Maniatis, T. et al. (1982) : "Molecular Cloning - A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory, NY) に従って実施可能である。

【 0 0 5 1 】

【実施例 1】 新規G蛋白質共役型受容体をコードする遺伝子の単離

本発明の新規G蛋白質共役型受容体 (GPRv4, GPRv8, GPRv11, GPRv12, GPRv13, GPRv14, GPRv15, GPRv16, GPRv17, GPRv19, GPRv20, GPRv21, GPRv31) をコードする全長cDNAは、PCRにより取得した。

【 0 0 5 2 】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv4の増幅にはヒト胎児脳由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォアワードプライマーとして5'-ATGGCCAACTCCACAGGGCTGAACGCCT-3' (配列番号: 27)、リバースプライマーとして5'-TCAGGAGAGAGAACTCTCAGGTGGCCCC-3' (配列番号: 28) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い5% ホルムアミド存在下で、94℃ (2分) の後、98℃ (30秒) / 65℃ (30秒) / 75℃ (2分) のサイクルを30回繰り返した。その結果、約1.1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 14に示す。

【 0 0 5 3 】

同配列は1107塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号: 14 の第1番目から第1107番目) を持っている。オープンリーディングフレームから予測され



るアミノ酸配列（368アミノ酸）を配列番号：1に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

【0054】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv8の増幅にはヒト胎児由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGCCAGCCAACTT CACAGAGGGCAGCT-3'（配列番号：29）、リバープライマーとして5'-CTAGATGA ATTCTGGCTTGGACAGAATC-3'（配列番号：30）を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase（宝酒造）を用い、94℃（2.5分）の後、94℃（30秒）／60℃（30秒）／72℃（1分）のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid（Invitrogen社）を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer（Applied Biosystems社）を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：15に示す。

【0055】

同配列は1116塩基のオープンリーディングフレーム（配列番号：15の第1番目から第1116番目）を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列（371アミノ酸）を配列番号：2に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

【0056】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv11の増幅にはヒト胎児由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGCAGGCGCTTACATTACCCCGGAGC-3'（配列番号：31）、リバープライマーとして5'-TTAATGCCACTGTCTAAAGGAGAATTC-3'（配列番号：32）を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase（宝酒造社）を用い5% ホルムアミド存在下で、94℃（2.5分）の後、94℃（5秒）／72℃（2分）のサイクルを5回、94℃（5秒）／70℃（2分）のサイク

ルを5回、94℃（5秒）／68℃（2分）のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.2 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid（Invitrogen社）を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はdideoxy terminator法によりABI377 DNA Sequencer（Applied Biosystems社）を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：1 6に示す。

【0 0 5 7】

同配列は1296塩基のオープンリーディングフレーム（配列番号：1 6の第1番目から第1296番目）を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列（431アミノ酸）を配列番号：3に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

【0 0 5 8】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv12の増幅にはヒト胎児脳由来のMarathon Ready cDNA（Clontech社）を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGGGCCCCGGCGAGGCGCTGCTGGCGG-3'（配列番号：3 3）、リバープライマーとして5'-TCAGTGTGTCTGCTGCAGGCAGGAATCA-3'（配列番号：3 4）を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase（宝酒造）を用い5%ホルムアミド存在下で、94℃（2.5分）の後、94℃（5秒）／72℃（4分）のサイクルを5回、94℃（5秒）／70℃（4分）のサイクルを5回、94℃（5秒）／68℃（4分）のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid（Invitrogen社）を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列は、ジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer（Applied Biosystems社）を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：1 7に示す。

【0 0 5 9】

同配列は1092 baseのopen reading frame（配列番号：1 7の第1番目から第1092番目）を持っている。open reading frameから予測されるアミノ酸配列（363アミノ酸）を配列番号：4に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから

、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

#### 【0060】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv13の増幅にはヒト胎盤由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGGGGAACGATTCTGTCAGCTACGAGT-3' (配列番号: 35)、リバープライマーとして5'-CTACACCTCCATCTCCGAGACCAGGTCA-3' (配列番号: 36) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造社) を用い5% ホルムアミド存在下で、94℃ (2.5分) の後、94℃ (5秒) / 72℃ (2分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 70℃ (2分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 68℃ (2分) のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 18に示す。

#### 【0061】

同配列は1014 baseのオープンリーディングフレーム (配列番号: 18の第1番目から第1014番目) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (337アミノ酸) を配列番号: 5に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

#### 【0062】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv14の増幅にはヒト胎児脳由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGTTAGCCAA CAGCTCCTCAACCAACA-3' (配列番号: 37)、リバープライマーとして5'-TCAGAGGGCGGAATCCTGGGGACACTGT-3' (配列番号: 38) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造社) を用い5%ホルムアミド存在下で94℃ (2.5分) の後、94℃ (5秒) / 72℃ (2分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 70℃ (2分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 68℃ (2分) のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社)

を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 19に示す。

## 【0063】

同配列は1119塩基のオープンリーディングフレーム(配列番号: 19の第1番目から第1119番目)を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列(372アミノ酸)を配列番号: 6に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

## 【0064】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv15の増幅にはヒト胎児脳由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォアワードプライマーとして5'-ATGAGTGATGAGCGGCGGCTGCCTGGCAG-3' (配列番号: 39)、リバースプライマーとして5'-CTAGGACGCGGAGCCCAGCGAGTCCGAG-3' (配列番号: 40) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い5% ホルムアミド存在下で、94℃ (2.5分) の後、98℃ (5秒) / 72℃ (4分) のサイクルを5回、98℃ (5秒) / 70℃ (4分) のサイクルを5回、98℃ (5秒) / 68℃ (4分) のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.8 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 20に示す。

## 【0065】

同配列は1830塩基のオープンリーディングフレーム(配列番号: 20)を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列(609アミノ酸)を配列番号: 7に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

## 【0066】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv16の増幅にはヒト脳由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGCTGGCAGCTGCC TTTGCAGACTCTAAC-3' (配列番号: 4 1)、リバースプライマーとして5'-CTATTTA ACACCTTCCCCTGTCTCTTGATC-3' (配列番号: 4 2) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造社) を用い、94℃ (2分) の後、94℃ (30秒) / 60℃ (30秒) / 72℃ (1分) のサイクルを30回繰り返した。その結果、約1.2 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 2 1 に示す。

【0 0 6 7】

同配列は1260塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号: 2 1 の第1番目から第1260番目) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (419アミノ酸) を配列番号: 8 に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

【0 0 6 8】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv17の増幅にはヒト胎児脳由来のMarathon Ready cDNA (Clontech) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGAATCCATTTT ATGCATCTTGTTGGA-3' (配列番号: 4 3)、リバースプライマーとして5'-CTAAAAG TGTGATTTCAGAGTGTTC-3' (配列番号: 4 4) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、94℃ (2.5分) の後、94℃ (5秒) / 72℃ (4分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 70℃ (4分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 68℃ (4分) のサイクルを25回繰り返した。その結果、約 1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 2 2 に示す。

## 【 0 0 6 9 】

同配列は1023塩基のオープンリーディングフレーム（配列番号：22の第1番目から第1023番目）を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列（340アミノ酸）を配列番号：9に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

## 【 0 0 7 0 】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv19の増幅にはヒト胎盤由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGATGGGACTCACCGAGGGGGTGTTC-3'（配列番号：45）、リバープライマーとして5'-CTAAGAGAAAATGGGTCCCTTGGATCCAG-3'（配列番号：46）を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase（宝酒造）を用い、94℃（2分）の後、94℃（30秒）／55℃（30秒）／72℃（2分）のサイクルを30回繰り返した。その結果、約1.0 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：23に示す。

## 【 0 0 7 1 】

同配列は951塩基のオープンリーディングフレーム（配列番号：23）を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列（316アミノ酸）を配列番号：10に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

## 【 0 0 7 2 】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv20の増幅にはヒト胎児由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGGATCCAACCATCTCAACCTTGGACAC-3'（配列番号：47）、リバープライマーとして5'-TCAGGTTAGATAAACATCTATTTGAAGAC-3'（配列番号：48）を用いた。PCRはPyrobest DN

A polymerase (宝酒造) を用い、5% ホルムアミド存在下で、94℃ (2.5分) の後、94℃ (5秒) / 72℃ (4分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 70℃ (4分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 68℃ (4分) のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：24に示す。

## 【0073】

同配列は1116塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：24) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (322アミノ酸) を配列番号：11に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

## 【0074】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv21の増幅にはヒト胎児由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォアワードプライマーとして5'-ATGGAGACCACCATGGGGTTCATGGATG-3' (配列番号：49)、リバープライマーとして5'-TTATT TTAGTCTGATGCAGTCCACCTCTTC-3' (配列番号：50) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、5% ホルムアミド存在下で、94℃ (2.5分) の後、94℃ (5秒) / 72℃ (4分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 70℃ (4分) のサイクルを5回、94℃ (5秒) / 68℃ (4分) のサイクルを25回繰り返した。その結果、約1.2 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：25に示す。

## 【0075】

同配列は1182塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：25) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (393アミノ酸) を配列番号：12に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の

特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

#### 【0076】

新規G蛋白質共役型受容体GPRv31の増幅にはヒト胎児由来のMarathon Ready cDNA (Clontech社) を鋳型cDNAに、フォアワードプライマーとして5'-ATGGTTGGAGACACATTA AAACTTCTG-3' (配列番号: 51)、リバースプライマーとして5'-TCATGGCATGACAACCAGATTAGGAAAG-3' (配列番号: 52) を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、94℃ (2分) の後、94℃ (30秒) / 50℃ (30秒) / 72℃ (2分) のサイクルを30回繰り返した。その結果、約1.1 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 26に示す。

#### 【0077】

同配列は1062塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号: 26) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (353アミノ酸) を配列番号: 13に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

#### 【0078】

[実施例2] 新規G蛋白質共役型受容体のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索

「GPRv4」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST (Basic local alignment search tool) [S. F. Altschul et al., J. Mol. Biol., 215: 403-410 (1990)] 検索結果を図1に示した。「GPRv4」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではOR YLA PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (Q91178, 428aa) に対して31%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv4」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

#### 【0079】



「GPRv8」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図2に示した。「GPRv8」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではHUMAN VASOPRESSIN V1B RECEPTOR (P47901, 424aa)に対して、36%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv8」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0080】

「GPRv11」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図3に示した。「GPRv11」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではHUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (P49146, 381aa)に対して、31%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv11」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0081】

「GPRv12」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図4に示した。「GPRv12」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではRAT 5-HYDROXYTRYPTAMINE 6 RECEPTOR (P31388, 436aa)に対して、27%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv12」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0082】

「GPRv13」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図5に示した。「GPRv13」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではPONPY C5A ANAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR (P79234, 340aa)に対して、39%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv13」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0083】

「GPRv14」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図6に示した。「GPRv14」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではCHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 (P32250, 308aa)に対して、40%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv14」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0084】

「GPRv15」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図7に示した。「GPRv15」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではHUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E RECEPTOR (P28566, 365aa)に対して26%で最も高い相同性を示した。この

ことから「GPRv15」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0085】

「GPRv16」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図8に示した。「GPRv16」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではMOUSE GALANIN RECEPTOR TYPE 1 (P56479, 348aa)に対して、28%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv16」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0086】

「GPRv17」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図9に示した。「GPRv17」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではHUMAN PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR GPR24 (Q99705, 402aa)に対して、38%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv17」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0087】

「GPRv19」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図10に示した。「GPRv19」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではAPIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE (P90680, 377aa)に対して25%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv19」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0088】

「GPRv20」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図11に示した。「GPRv20」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではRAT MAS PROTO-ONCOGENE (P12526, 324aa)に対して38%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv20」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0089】

「GPRv21」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図12に示した。「GPRv21」は既知G蛋白質共役型受容体の中では「GPRv21」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではBOVIN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (P79113, 384aa)に対して30%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv21」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【0090】

「GPRv31」のアミノ酸配列でのSWISS-PROTに対するBLAST検索結果を図 1 3 に示した。「GPRv31」は既知G蛋白質共役型受容体の中ではSHEEP THYROTROPIN-REL EASING HORMONE RECEPTOR (Q28596, 398aa)に対して29%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv31」が新規G蛋白質共役型受容体であることが判明した。

【 0 0 9 1 】

【発明の効果】

本発明により、新規G蛋白質共役型受容体（GPRv4, GPRv8, GPRv11, GPRv12, GPRv13, GPRv14, GPRv15, GPRv16, GPRv17 GPRv19, GPRv20, GPRv21, GPRv31）、該蛋白質をコードする遺伝子、該遺伝子を含むベクター、該ベクターを含む宿主細胞、該蛋白質の製造方法が提供された。さらに、該蛋白質の活性を修飾する化合物のスクリーニング方法が提供された。本発明の蛋白質やその遺伝子、または本発明の蛋白質の活性を修飾する化合物は、本発明のG蛋白質共役型受容体蛋白質が関与する疾患の新しい予防薬や治療薬の開発への利用が期待される。

【 0 0 9 2 】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> HELIX RESEARCH INSTITUTE

<120> Novel G protein-coupled receptors and genes encoding them, and the ir production and use.

<130> H1-113

<140>

<141>

<160> 52

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 368

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Asn Ser Thr Gly Leu Asn Ala Ser Glu Val Ala Gly Ser Leu

1 5 10 15

Gly Leu Ile Leu Ala Ala Val Val Glu Val Gly Ala Leu Leu Gly Asn

20 25 30

Gly Ala Leu Leu Val Val Val Leu Arg Thr Pro Gly Leu Arg Asp Ala

35 40 45

Leu Tyr Leu Ala His Leu Cys Val Val Asp Leu Leu Ala Ala Ala Ser

50 55 60

Ile Met Pro Leu Gly Leu Leu Ala Ala Pro Pro Pro Gly Leu Gly Arg

65 70 75 80

Val Arg Leu Gly Pro Ala Pro Cys Arg Ala Ala Arg Phe Leu Ser Ala

85 90 95

Ala Leu Leu Pro Ala Cys Thr Leu Gly Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala

100	105	110
Arg Tyr Arg Leu Ile Val His Pro Leu Arg Pro Gly Ser Arg Pro Pro		
115	120	125
Pro Val Leu Val Leu Thr Ala Val Trp Ala Ala Ala Gly Leu Leu Gly		
130	135	140
Ala Leu Ser Leu Leu Gly Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro Ala		
145	150	155
Arg Cys Ser Val Leu Ala Gly Gly Leu Gly Pro Phe Arg Pro Leu Trp		
165	170	175
Ala Leu Leu Ala Phe Ala Leu Pro Ala Leu Leu Leu Leu Gly Ala Tyr		
180	185	190
Gly Gly Ile Phe Val Val Ala Arg Arg Ala Ala Leu Arg Pro Pro Arg		
195	200	205
Pro Ala Arg Gly Ser Arg Leu Arg Ser Asp Ser Leu Asp Ser Arg Leu		
210	215	220
Ser Ile Leu Pro Pro Leu Arg Pro Arg Leu Pro Gly Gly Lys Ala Ala		
225	230	235
Leu Ala Pro Ala Leu Ala Val Gly Gln Phe Ala Ala Cys Trp Leu Pro		
245	250	255

Tyr Gly Cys Ala Cys Leu Ala Pro Ala Ala Arg Ala Ala Glu Ala Glu  
260 265 270

Ala Ala Val Thr Trp Val Ala Tyr Ser Ala Phe Ala Ala His Pro Phe  
275 280 285

Leu Tyr Gly Leu Leu Gln Arg Pro Val Arg Leu Ala Leu Gly Arg Leu  
290 295 300

Ser Arg Arg Ala Leu Pro Gly Pro Val Arg Ala Cys Thr Pro Gln Ala  
305 310 315 320

Trp His Pro Arg Ala Leu Leu Gln Cys Leu Gln Arg Pro Pro Glu Gly  
325 330 335

Pro Ala Val Gly Pro Ser Glu Ala Pro Glu Gln Thr Pro Glu Leu Ala  
340 345 350

Gly Gly Arg Ser Pro Ala Tyr Gln Gly Pro Pro Glu Ser Ser Leu Ser  
355 360 365

<210> 2

<211> 371

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Ala Asn Phe Thr Glu Gly Ser Phe Asp Ser Ser Gly Thr Gly

1 5 10 15

Gln Thr Leu Asp Ser Ser Pro Val Ala Cys Thr Glu Thr Val Thr Phe

20 25 30

Thr Glu Val Val Glu Gly Lys Glu Trp Gly Ser Phe Tyr Tyr Ser Phe

35 40 45

Lys Thr Glu Gln Leu Ile Thr Leu Trp Val Leu Phe Val Phe Thr Ile

50 55 60

Val Gly Asn Ser Val Val Leu Phe Ser Thr Trp Arg Arg Lys Lys Lys

65 70 75 80

Ser Arg Met Thr Phe Phe Val Thr Gln Leu Ala Ile Thr Asp Ser Phe

85 90 95

Thr Gly Leu Val Asn Ile Leu Thr Asp Ile Asn Trp Arg Phe Thr Gly

100 105 110

Asp Phe Thr Ala Pro Asp Leu Val Cys Arg Val Val Arg Tyr Leu Gln

115 120 125

Val Val Leu Leu Tyr Ala Ser Thr Tyr Val Leu Val Ser Leu Ser Ile

130 135 140

Asp Arg Tyr His Ala Ile Val Tyr Pro Met Lys Phe Leu Gln Gly Glu  
145 150 155 160

Lys Gln Ala Arg Val Leu Ile Val Ile Ala Trp Ser Leu Ser Phe Leu  
165 170 175

Phe Ser Ile Pro Thr Leu Ile Ile Phe Gly Lys Arg Thr Leu Ser Asn  
180 185 190

Gly Glu Val Gln Cys Trp Ala Leu Trp Pro Asp Asp Ser Tyr Trp Thr  
195 200 205

Pro Tyr Met Thr Ile Val Ala Phe Leu Val Tyr Phe Ile Pro Leu Thr  
210 215 220

Ile Ile Ser Ile Met Tyr Gly Ile Val Ile Arg Thr Ile Trp Ile Lys  
225 230 235 240

Ser Lys Thr Tyr Glu Thr Val Ile Ser Asn Cys Ser Asp Gly Lys Leu  
245 250 255

Cys Ser Ser Tyr Asn Arg Gly Leu Ile Ser Lys Ala Lys Ile Lys Ala  
260 265 270

Ile Lys Tyr Ser Ile Ile Ile Ile Leu Ala Phe Ile Cys Cys Trp Ser  
275 280 285

Pro Tyr Phe Leu Phe Asp Ile Leu Asp Asn Phe Asn Leu Leu Pro Asp  
290 295 300



Thr Gln Glu Arg Phe Tyr Ala Ser Val Ile Ile Gln Asn Leu Pro Ala  
305 310 315 320

Leu Asn Ser Ala Ile Asn Pro Leu Ile Tyr Cys Val Phe Ser Ser Ser  
325 330 335

Ile Ser Phe Pro Cys Arg Glu Gln Arg Ser Gln Asp Ser Arg Met Thr  
340 345 350

Phe Arg Glu Arg Thr Glu Arg His Glu Met Gln Ile Leu Ser Lys Pro  
355 360 365

Glu Phe Ile  
370

<210> 3

<211> 431

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Gln Ala Leu Asn Ile Thr Pro Glu Gln Phe Ser Arg Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asp His Asn Leu Thr Arg Glu Gln Phe Ile Ala Leu Tyr Arg Leu Arg  
20 25 30

Pro Leu Val Tyr Thr Pro Glu Leu Pro Gly Arg Ala Lys Leu Ala Leu  
35 40 45

Val Leu Thr Gly Val Leu Ile Phe Ala Leu Ala Leu Phe Gly Asn Ala  
50 55 60

Leu Val Phe Tyr Val Val Thr Arg Ser Lys Ala Met Arg Thr Val Thr  
65 70 75 80

Asn Ile Phe Ile Cys Ser Leu Ala Leu Ser Asp Leu Leu Ile Thr Phe  
85 90 95

Phe Cys Ile Pro Val Thr Met Leu Gln Asn Ile Ser Asp Asn Trp Leu  
100 105 110

Gly Gly Ala Phe Ile Cys Lys Met Val Pro Phe Val Gln Ser Thr Ala  
115 120 125

Val Val Thr Glu Ile Leu Thr Met Thr Cys Ile Ala Val Glu Arg His  
130 135 140

Gln Gly Leu Val His Pro Phe Lys Met Lys Trp Gln Tyr Thr Asn Arg  
145 150 155 160

Arg Ala Phe Thr Met Leu Gly Val Val Trp Leu Val Ala Val Ile Val  
165 170 175

Gly Ser Pro Met Trp His Val Gln Gln Leu Glu Ile Lys Tyr Asp Phe  
180 185 190

Leu Tyr Glu Lys Glu His Ile Cys Cys Leu Glu Glu Trp Thr Ser Pro  
195 200 205

Val His Gln Lys Ile Tyr Thr Thr Phe Ile Leu Val Ile Leu Phe Leu  
210 215 220

Leu Pro Leu Met Val Met Leu Ile Leu Tyr Ser Lys Ile Gly Tyr Glu  
225 230 235 240

Leu Trp Ile Lys Lys Arg Val Gly Asp Gly Ser Val Leu Arg Thr Ile  
245 250 255

His Gly Lys Glu Met Ser Lys Ile Ala Arg Lys Lys Lys Arg Ala Val  
260 265 270

Ile Met Met Val Thr Val Val Ala Leu Phe Ala Val Cys Trp Ala Pro  
275 280

Phe His Val Val His Met Met Ile Glu Ser Asn Phe Glu Lys Glu  
290 295 300

Tyr Asp Asp Val Thr Ile Lys Met Ile Phe Ala Ile Val Gln Ile Ile  
305 310 315 320

Gly Phe Ser Asn Ser Ile Cys Asn Pro Ile Val Tyr Ala Phe Met Asn  
325 330 335

Glu Asn Phe Lys Lys Asn Val Leu Ser Ala Val Cys Tyr Cys Ile Val

340	345	350
Asn Lys Thr Phe Ser Pro Ala Gln Arg His Gly Asn Ser Gly Ile Thr		
355	360	365
Met Met Arg Lys Lys Ala Lys Phe Ser Leu Arg Glu Asn Pro Val Glu		
370	375	380
Glu Thr Lys Gly Glu Ala Phe Ser Asp Gly Asn Ile Glu Val Lys Leu		
385	390	395
Cys Glu Gln Thr Glu Glu Lys Lys Lys Leu Lys Arg His Leu Ala Leu		
405	410	415
Phe Arg Ser Glu Leu Ala Glu Asn Ser Pro Leu Asp Ser Gly His		
420	425	430

<210> 4

<211> 363

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gly Pro Gly Glu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Val Met Val Leu			
1	5	10	15

Ala Val Ala Leu Leu Ser Asn Ala Leu Val Leu Leu Cys Cys Ala Tyr			
20	25	30	

Ser Ala Glu Leu Arg Thr Arg Ala Ser Gly Val Leu Leu Val Asn Leu

35

40

45

Ser Leu Gly His Leu Leu Leu Ala Ala Leu Asp Met Pro Phe Thr Leu

50

55

60

Leu Gly Val Met Arg Gly Arg Thr Pro Ser Ala Pro Gly Ala Cys Gln

65

70

75

80

Val Ile Gly Phe Leu Asp Thr Phe Leu Ala Ser Asn Ala Ala Leu Ser

85

90

95

Val Ala Ala Leu Ser Ala Asp Gln Trp Leu Ala Val Gly Phe Pro Leu

100

105

110

Arg Tyr Ala Gly Arg Leu Arg Pro Arg Tyr Ala Gly Leu Leu Leu Gly

115

120

125

Cys Ala Trp Gly Gln Ser Leu Ala Phe Ser Gly Ala Ala Leu Gly Cys

130

135

140

Ser Trp Leu Gly Tyr Ser Ser Ala Phe Ala Ser Cys Ser Leu Arg Leu

145

150

155

160

Pro Pro Glu Pro Glu Arg Pro Arg Phe Ala Ala Phe Thr Ala Thr Leu

165

170

175

His Ala Val Gly Phe Val Leu Pro Leu Ala Val Leu Cys Leu Thr Ser

180	185	190
Leu Gln Val His Arg Val Ala Arg Arg His Cys Gln Arg Met Asp Thr		
195	200	205
Val Thr Met Lys Ala Leu Ala Leu Leu Ala Asp Leu His Pro Ser Val		
210	215	220
Arg Gln Arg Cys Leu Ile Gln Gln Lys Arg Arg Arg His Arg Ala Thr		
225	230	235 240
Arg Lys Ile Gly Ile Ala Ile Ala Thr Phe Leu Ile Cys Phe Ala Pro		
245	250	255
Tyr Val Met Thr Arg Leu Ala Glu Leu Val Pro Phe Val Thr Val Asn		
260	265	270
Ala Gln Trp Gly Ile Leu Ser Lys Cys Leu Thr Tyr Ser Lys Ala Val		
275	280	285
Ala Asp Pro Phe Thr Tyr Ser Leu Leu Arg Arg Pro Phe Arg Gln Val		
290	295	300
Leu Ala Gly Met Val His Arg Leu Leu Lys Arg Thr Pro Arg Pro Ala		
305	310	315 320
Ser Thr His Asp Ser Ser Leu Asp Val Ala Gly Met Val His Gln Leu		
325	330	335

Leu Lys Arg Thr Pro Arg Pro Ala Ser Thr His Asn Gly Ser Val Asp

340

345

350

Thr Glu Asn Asp Ser Cys Leu Gln Gln Thr His

355

360

<210> 5

<211> 337

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Gly Asn Asp Ser Val Ser Tyr Glu Tyr Gly Asp Tyr Ser Asp Leu

1

5

10

15

Ser Asp Arg Pro Val Asp Cys Leu Asp Gly Ala Cys Leu Ala Ile Asp

20

25

30

Pro Leu Arg Val Ala Pro Leu Pro Leu Tyr Ala Ala Ile Phe Leu Val

35

40

45

Gly Val Pro Gly Asn Ala Met Val Ala Trp Val Ala Gly Lys Val Ala

50

55

60

Arg Arg Arg Val Gly Ala Thr Trp Leu Leu His Leu Ala Val Ala Asp

65

70

75

80

Leu Leu Cys Cys Leu Ser Leu Pro Ile Leu Ala Val Pro Ile Ala Arg

	85	90	95
Gly Gly His Trp Pro Tyr Gly Ala Val Gly Cys Arg Ala Leu Pro Ser			
	100	105	110
Ile Ile Leu Leu Thr Met Tyr Ala Ser Val Leu Leu Leu Ala Ala Leu			
	115	120	125
Ser Ala Asp Leu Cys Phe Leu Ala Leu Gly Pro Ala Trp Trp Ser Thr			
	130	135	140
Val Gln Arg Ala Cys Gly Val Gln Val Ala Cys Gly Ala Ala Trp Thr			
	145	150	155
			160
Leu Ala Leu Leu Leu Thr Val Pro Ser Ala Ile Tyr Arg Arg Leu His			
	165	170	175
Gln Glu His Phe Pro Ala Arg Leu Gln Cys Val Val Asp Tyr Gly Gly			
	180	185	190
Ser Ser Ser Thr Glu Asn Ala Val Thr Ala Ile Arg Phe Leu Phe Gly			
	195	200	205
Phe Leu Gly Pro Leu Val Ala Val Ala Ser Cys His Ser Ala Leu Leu			
	210	215	220
Cys Trp Ala Ala Arg Arg Cys Arg Pro Leu Gly Thr Ala Ile Val Val			
	225	230	235
			240



Gly Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr His Leu Leu Gly Leu Val Leu  
245 250 255

Thr Val Ala Ala Pro Asn Ser Ala Leu Leu Ala Arg Ala Leu Arg Ala  
260 265 270

Glu Pro Leu Ile Val Gly Leu Ala Leu Ala His Ser Cys Leu Asn Pro  
275 280 285

Met Leu Phe Leu Tyr Phe Gly Arg Ala Gln Leu Arg Arg Ser Leu Pro  
290 295 300

Ala Ala Cys His Trp Ala Leu Arg Glu Ser Gln Gly Gln Asp Glu Ser  
305 310 315 320

Val Asp Ser Lys Lys Ser Thr Ser His Asp Leu Val Ser Glu Met Glu  
325 330 335

Val

<210> 6

<211> 372

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Leu Ala Asn Ser Ser Ser Thr Asn Ser Ser Val Leu Pro Cys Pro

1

5

10

15

Asp Tyr Arg Pro Thr His Arg Leu His Leu Val Val Tyr Ser Leu Val

20

25

30

Leu Ala Ala Gly Leu Pro Leu Asn Ala Leu Ala Leu Trp Val Phe Leu

35

40

45

Arg Ala Leu Arg Val His Ser Val Val Ser Val Tyr Met Cys Asn Leu

50

55

60

Ala Ala Ser Asp Leu Leu Phe Thr Leu Ser Leu Pro Val Arg Leu Ser

65

70

75

80

Tyr Tyr Ala Leu His His Trp Pro Phe Pro Asp Leu Leu Cys Gln Thr

85

90

95

Thr Gly Ala Ile Phe Gln Met Asn Met Tyr Gly Ser Cys Ile Phe Leu

100

105

110

Met Leu Ile Asn Val Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Val His Pro Leu Arg

115

120

125

Leu Arg His Leu Arg Arg Pro Arg Val Ala Arg Leu Leu Cys Leu Gly

130

135

140

Val Trp Ala Leu Ile Leu Val Phe Ala Val Pro Ala Ala Arg Val His

145

150

155

160

Arg Pro Ser Arg Cys Arg Tyr Arg Asp Leu Glu Val Arg Leu Cys Phe

165

170

175

Glu Ser Phe Ser Asp Glu Leu Trp Lys Gly Arg Leu Leu Pro Leu Val

180

185

190

Leu Leu Ala Glu Ala Leu Gly Phe Leu Leu Pro Leu Ala Ala Val Val

195

200

205

Tyr Ser Ser Gly Arg Val Phe Trp Thr Leu Ala Arg Pro Asp Ala Thr

210

215

220

Gln Ser Gln Arg Arg Arg Lys Thr Val Arg Leu Leu Leu Ala Asn Leu

225

230

235

240

Val Ile Phe Leu Leu Cys Phe Val Pro Tyr Asn Ser Thr Leu Ala Val

245

250

255

Tyr Gly Leu Leu Arg Ser Lys Leu Val Ala Ala Ser Val Pro Ala Arg

260

265

270

Asp Arg Val Arg Gly Val Leu Met Val Met Val Leu Leu Ala Gly Ala

275

280

285

Asn Cys Val Leu Asp Pro Leu Val Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Gly Phe

290

295

300

Arg Asn Thr Leu Arg Gly Leu Gly Thr Pro His Arg Ala Arg Thr Ser

305

310

315

320

Ala Thr Asn Gly Thr Arg Ala Ala Leu Ala Gln Ser Glu Arg Ser Ala  
325 330 335

Val Thr Thr Asp Ala Thr Arg Pro Asp Ala Ala Ser Gln Gly Leu Leu  
340 345 350

Arg Pro Ser Asp Ser His Ser Leu Ser Ser Phe Thr Gln Cys Pro Gln  
355 360 365

Asp Ser Ala Leu  
370

<210> 7

<211> 609

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ser Asp Glu Arg Arg Leu Pro Gly Ser Ala Val Gly Trp Leu Val  
1 5 10 15

Cys Gly Gly Leu Ser Leu Leu Ala Asn Ala Trp Gly Ile Leu Ser Val  
20 25 30

Gly Ala Lys Gln Lys Lys Trp Lys Pro Leu Glu Phe Leu Leu Cys Thr  
35 40 45

Leu Ala Ala Thr His Met Leu Asn Val Ala Val Pro Ile Ala Thr Tyr  
50 55 60

Ser Val Val Gln Leu Arg Arg Gln Arg Pro Asp Phe Glu Trp Asn Glu  
65 70 75 80

Gly Leu Cys Lys Val Phe Val Ser Thr Phe Tyr Thr Leu Thr Leu Ala  
85 90 95

Thr Cys Phe Ser Val Thr Ser Leu Ser Tyr His Arg Met Trp Met Val  
100 105 110

Cys Trp Pro Val Asn Tyr Arg Leu Ser Asn Ala Lys Lys Gln Ala Val  
115 120 125

His Thr Val Met Gly Ile Trp Met Val Ser Phe Ile Leu Ser Ala Leu  
130 135 140

Pro Ala Val Gly Trp His Asp Thr Ser Glu Arg Phe Tyr Thr His Gly  
145 150 155 160

Cys Arg Phe Ile Val Ala Glu Ile Gly Leu Gly Phe Gly Val Cys Phe  
165 170 175

Leu Leu Leu Val Gly Gly Ser Val Ala Met Gly Val Ile Cys Thr Ala  
180 185 190

Ile Ala Leu Phe Gln Thr Leu Ala Val Gln Val Gly Arg Gln Ala Asp  
195 200 205

His Arg Ala Phe Thr Val Pro Thr Ile Val Val Glu Asp Ala Gln Gly

210

215

220

Lys Arg Arg Ser Ser Ile Asp Gly Ser Glu Pro Ala Lys Thr Ser Leu

225

230

235

240

Gln Thr Thr Gly Leu Val Thr Thr Ile Val Phe Ile Tyr Asp Cys Leu

245

250

255

Met Gly Phe Pro Val Leu Val Val Ser Phe Ser Ser Leu Arg Ala Asp

260

265

270

Ala Ser Ala Pro Trp Met Ala Leu Cys Val Leu Trp Cys Ser Val Ala

275

280

285

Gln Ala Leu Leu Leu Pro Val Phe Leu Trp Ala Cys Asp Arg Tyr Arg

290

295

300

Ala Asp Leu Lys Ala Val Arg Glu Lys Cys Met Ala Leu Met Ala Asn

305

310

315

320

Asp Glu Glu Ser Asp Asp Glu Thr Ser Leu Glu Gly Gly Ile Ser Pro

325

330

335

Asp Leu Val Leu Glu Arg Ser Leu Asp Tyr Gly Tyr Gly Gly Asp Phe

340

345

350

Val Ala Leu Asp Arg Met Ala Lys Tyr Glu Ile Ser Ala Leu Glu Gly

355

360

365

Gly Leu Pro Gln Leu Tyr Pro Leu Arg Pro Leu Gln Glu Asp Lys Met

370

375

380

Gln Tyr Leu Gln Val Pro Pro Thr Arg Arg Phe Ser His Asp Asp Ala

385

390

395

400

Asp Val Trp Ala Ala Val Pro Leu Pro Ala Phe Leu Pro Arg Trp Gly

405

410

415

Ser Gly Glu Asp Leu Ala Ala Leu Ala His Leu Val Leu Pro Ala Gly

420

425

430

Pro Glu Arg Arg Arg Ala Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Asp Ala Pro

435

440

445

Pro Ser Arg Ala Arg Arg Arg Ser Ala Glu Ser Leu Leu Ser Leu Arg

450

455

460

Pro Ser Ala Leu Asp Ser Gly Pro Arg Gly Ala Arg Asp Ser Pro Pro

465

470

475

480

Gly Ser Pro Arg Arg Arg Pro Gly Pro Gly Pro Arg Ser Ala Ser Ala

485

490

495

Ser Leu Leu Pro Asp Ala Phe Ala Leu Thr Ala Phe Glu Cys Glu Pro

500

505

510

Gln Ala Leu Arg Arg Pro Pro Gly Pro Phe Pro Ala Ala Pro Ala Ala  
515 520 525

Pro Asp Gly Ala Asp Pro Gly Glu Ala Pro Thr Pro Pro Ser Ser Ala  
530 535 540

Gln Arg Ser Pro Gly Pro Arg Pro Ser Ala His Ser His Ala Gly Ser  
545 550 555 560

Leu Arg Pro Gly Leu Ser Ala Ser Trp Gly Glu Pro Gly Gly Leu Arg  
565 570 575

Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ser Ser Phe Leu Ser Ser Pro Ser  
580 585 590

Glu Ser Ser Gly Tyr Ala Thr Leu His Ser Asp Ser Leu Gly Ser Ala  
595 600 605

Ser

<210> 8

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Leu Ala Ala Ala Phe Ala Asp Ser Asn Ser Ser Ser Met Asn Val



1	5	10	15
Ser Phe Ala His Leu His Phe Ala Gly Gly Tyr Leu Pro Ser Asp Ser			
20	25	30	
Gln Asp Trp Arg Thr Ile Ile Pro Ala Leu Leu Val Ala Val Cys Leu			
35	40	45	
Val Gly Phe Val Gly Asn Leu Cys Val Ile Gly Ile Leu Leu His Asn			
50	55	60	
Ala Trp Lys Gly Lys Pro Ser Met Ile His Ser Leu Ile Leu Asn Leu			
65	70	75	80
Ser Leu Ala Asp Leu Ser Leu Leu Leu Phe Ser Ala Pro Ile Arg Ala			
85	90	95	
Thr Ala Tyr Ser Lys Ser Val Trp Asp Leu Gly Trp Phe Val Cys Lys			
100	105	110	
Ser Ser Asp Trp Phe Ile His Thr Cys Met Ala Ala Lys Ser Leu Thr			
115	120	125	
Ile Val Val Val Ala Lys Val Cys Phe Met Tyr Ala Ser Asp Pro Ala			
130	135	140	
Lys Gln Val Ser Ile His Asn Tyr Thr Ile Trp Ser Val Leu Val Ala			
145	150	155	160

Ile Trp Thr Val Ala Ser Leu Leu Pro Leu Pro Glu Trp Phe Phe Ser  
165 170 175

Thr Ile Arg His His Glu Gly Val Glu Met Cys Leu Val Asp Val Pro  
180 185 190

Ala Val Ala Glu Glu Phe Met Ser Met Phe Gly Lys Leu Tyr Pro Leu  
195 200 205

Leu Ala Phe Gly Leu Pro Leu Phe Phe Ala Ser Phe Tyr Phe Trp Arg  
210 215 220

Ala Tyr Asp Gln Cys Lys Lys Arg Gly Thr Lys Thr Gln Asn Leu Arg  
225 230 235 240

Asn Gln Ile Arg Ser Lys Gln Val Thr Val Met Leu Leu Ser Ile Ala  
245 250 255

Ile Ile Ser Ala Val Leu Trp Leu Pro Glu Trp Val Ala Trp Leu Trp  
260 265 270

Val Trp His Leu Lys Ala Ala Gly Pro Ala Pro Pro Gln Gly Phe Ile  
275 280 285

Ala Leu Ser Gln Val Leu Met Phe Ser Ile Ser Ser Ala Asn Pro Leu  
290 295 300

Ile Phe Leu Val Met Ser Glu Glu Phe Arg Glu Gly Leu Lys Gly Val  
305 310 315 320

Trp Lys Trp Met Ile Thr Lys Lys Pro Pro Thr Val Ser Glu Ser Gln  
325 330 335

Glu Thr Pro Ala Gly Asn Ser Glu Gly Leu Pro Asp Lys Val Pro Ser  
340 345 350

Pro Glu Ser Pro Ala Ser Ile Pro Glu Lys Glu Lys Pro Ser Ser Pro  
355 360 365

Ser Ser Gly Lys Gly Lys Thr Glu Lys Ala Glu Ile Pro Ile Leu Pro  
370 375 380

Asp Val Glu Gln Phe Trp His Glu Arg Asp Thr Val Pro Ser Val Gln  
385 390 395 400

Asp Asn Asp Pro Ile Pro Trp Glu His Glu Asp Gln Glu Thr Gly Glu  
405 410 415

Gly Val Lys

<210> 9

<211> 340

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Asn Pro Phe His Ala Ser Cys Trp Asn Thr Ser Ala Glu Leu Leu

1 5 10 15

Asn Lys Ser Trp Asn Lys Glu Phe Ala Tyr Gln Thr Ala Ser Val Val

20 25 30

Asp Thr Val Ile Leu Pro Ser Met Ile Gly Ile Ile Cys Ser Thr Gly

35 40 45

Leu Val Gly Asn Ile Leu Ile Val Phe Thr Ile Ile Arg Ser Arg Lys

50 55 60

Lys Thr Val Pro Asp Ile Tyr Ile Cys Asn Leu Ala Val Ala Asp Leu

65 70 75 80

Val His Ile Val Gly Met Pro Phe Leu Ile His Gln Trp Ala Arg Gly

85 90 95

Gly Glu Trp Val Phe Gly Gly Pro Leu Cys Thr Ile Ile Thr Ser Leu

100 105 110

Asp Thr Cys Asn Gln Phe Ala Cys Ser Ala Ile Met Thr Val Met Ser

115 120 125

Val Asp Arg Tyr Phe Ala Leu Val Gln Pro Phe Arg Leu Thr Arg Trp

130 135 140

Arg Ala Arg Tyr Lys Thr Ile Arg Ile Asn Leu Gly Leu Trp Ala Ala

145 150 155 160

Ser Phe Ile Leu Ala Leu Pro Val Trp Val Tyr Ser Lys Val Ile Lys  
165 170 175

Phe Lys Asp Gly Val Glu Ser Cys Ala Phe Asp Leu Thr Ser Pro Asp  
180 185 190

Asp Val Leu Trp Tyr Thr Leu Tyr Leu Thr Ile Thr Thr Phe Phe Phe  
195 200 205

Pro Leu Pro Leu Ile Leu Val Cys Tyr Ile Leu Ile Leu Cys Tyr Thr  
210 215 220

Trp Glu Xaa Xaa Gln Gln Asn Lys Asp Ala Arg Cys Cys Asn Pro Ser  
225 230 235 240

Val Pro Lys Gln Xaa Val Met Lys Leu Thr Lys Met Val Leu Val Leu  
245 250 255

Val Val Val Phe Ile Leu Ser Ala Ala Pro Tyr His Val Ile Gln Leu  
260 265 270

Val Asn Leu Gln Met Glu Gln Pro Thr Leu Ala Phe Tyr Val Gly Tyr  
275 280 285

Tyr Leu Ser Ile Cys Leu Ser Tyr Ala Ser Ser Ser Ile Asn Pro Phe  
290 295 300

Leu Tyr Ile Leu Leu Ser Gly Asn Phe Gln Lys Arg Leu Pro Gln Ile

305                      310                      315                      320

Gln Arg Arg Ala Thr Glu Lys Glu Ile Asn Asn Met Gly Asn Thr Leu

325                      330                      335

Lys Ser His Phe

340

<210> 10

<211> 316

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Met Gly Leu Thr Glu Gly Val Phe Leu Ile Leu Ser Gly Thr Gln

1                      5                      10                      15

Phe Thr Leu Gly Ile Leu Val Asn Cys Phe Ile Glu Leu Val Asn Gly

20                      25                      30

Ser Ser Trp Phe Lys Thr Lys Arg Met Ser Leu Ser Asp Phe Ile Ile

35                      40                      45

Thr Thr Leu Ala Leu Leu Arg Ile Ile Leu Leu Cys Ile Ile Leu Thr

50                      55                      60

Asp Ser Phe Leu Ile Glu Phe Ser Pro Asn Thr His Asp Ser Gly Ile

65                      70                      75                      80

Ile Met Gln Ile Ile Asp Val Ser Trp Thr Phe Thr Asn His Leu Ser  
85 90 95

Ile Trp Leu Ala Thr Cys Leu Gly Val Leu Tyr Cys Leu Lys Ile Ala  
100 105 110

Ser Phe Ser His Pro Thr Phe Leu Trp Leu Lys Trp Arg Val Ser Arg  
115 120 125

Val Met Val Trp Met Leu Leu Gly Ala Leu Leu Leu Ser Cys Gly Ser  
130 135 140

Thr Ala Ser Leu Ile Asn Glu Phe Lys Leu Tyr Ser Val Phe Arg Gly  
145 150 155 160

Ile Glu Ala Thr Arg Asn Val Thr Glu His Phe Arg Lys Lys Arg Ser  
165 170 175

Glu Tyr Tyr Leu Ile His Val Leu Gly Thr Leu Trp Tyr Leu Pro Pro  
180 185 190

Leu Ile Val Ser Leu Ala Ser Tyr Ser Leu Leu Ile Phe Ser Leu Gly  
195 200 205

Arg His Thr Arg Gln Met Leu Gln Asn Gly Thr Ser Ser Arg Asp Pro  
210 215 220

Thr Thr Glu Ala His Lys Arg Ala Ile Arg Ile Ile Leu Ser Phe Phe

225                      230                      235                      240

Phe Leu Phe Leu Leu Tyr Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ala Ser Phe Gly

245                      250                      255

Asn Phe Leu Pro Lys Thr Lys Met Ala Lys Met Ile Gly Glu Val Met

260                      265                      270

Thr Met Phe Tyr Pro Ala Gly His Ser Phe Ile Leu Ile Leu Gly Asn

275                      280                      285

Ser Lys Leu Lys Gln Thr Phe Val Val Met Leu Arg Cys Glu Ser Gly

290                      295                      300

His Leu Lys Pro Gly Ser Lys Gly Pro Ile Phe Ser

305                      310                      315

<210> 11

<211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Asp Pro Thr Ile Ser Thr Leu Asp Thr Glu Leu Thr Pro Ile Asn

1                      5                      10                      15

Gly Thr Glu Glu Thr Leu Cys Tyr Lys Gln Thr Leu Ser Leu Thr Val

20                      25                      30



Leu Thr Cys Ile Val Ser Leu Val Gly Leu Thr Gly Asn Ala Val Val  
35 40 45

Leu Trp Leu Leu Gly Cys Arg Met Arg Arg Asn Ala Phe Ser Ile Tyr  
50 55 60

Ile Leu Asn Leu Ala Ala Ala Asp Phe Leu Phe Leu Ser Gly Arg Leu  
65 70 75 80

Ile Tyr Ser Leu Leu Ser Phe Ile Ser Ile Pro His Thr Ile Ser Lys  
85 90 95

Ile Leu Tyr Pro Val Met Met Phe Ser Tyr Phe Ala Gly Leu Ser Phe  
100 105 110

Leu Ser Ala Val Ser Thr Glu Arg Cys Leu Ser Val Leu Trp Pro Ile  
115 120 125

Trp Tyr Arg Cys His Arg Pro Thr His Leu Ser Ala Val Val Cys Val  
130 135 140

Leu Leu Trp Ala Leu Ser Leu Leu Arg Ser Ile Leu Glu Trp Met Leu  
145 150 155 160

Cys Gly Phe Leu Phe Ser Gly Ala Asp Ser Ala Trp Cys Gln Thr Ser  
165 170 175

Asp Phe Ile Thr Val Ala Trp Leu Ile Phe Leu Cys Val Val Leu Cys

180	185	190
Gly Ser Ser Leu Val Leu Leu Ile Arg Ile Leu Cys Gly Ser Arg Lys		
195	200	205
Ile Pro Leu Thr Arg Leu Tyr Val Thr Ile Leu Leu Thr Val Leu Val		
210	215	220
Phe Leu Leu Cys Gly Leu Pro Phe Gly Ile Gln Phe Phe Leu Phe Leu		
225	230	235
Trp Ile His Val Asp Arg Glu Val Leu Phe Cys His Val His Leu Val		
245	250	255
Ser Ile Phe Leu Ser Ala Leu Asn Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr		
260	265	270
Phe Phe Val Gly Ser Phe Arg Gln Arg Gln Asn Arg Gln Asn Leu Lys		
275	280	285
Leu Val Leu Gln Arg Ala Leu Gln Asp Ala Ser Glu Val Asp Glu Gly		
290	295	300
Gly Gly Gln Leu Pro Glu Glu Ile Leu Glu Leu Ser Gly Ser Arg Leu		
305	310	315
Glu Gln		

<210> 12

<211> 393

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Glu Thr Thr Met Gly Phe Met Asp Asp Asn Ala Thr Asn Thr Ser

1 5 10 15

Thr Ser Phe Leu Ser Val Leu Asn Pro His Gly Ala His Ala Thr Ser

20 25 30

Phe Pro Phe Asn Phe Ser Tyr Ser Asp Tyr Asp Met Pro Leu Asp Glu

35 40 45

Asp Glu Asp Val Thr Asn Ser Arg Thr Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val

50 55 60

Ile Gly Met Ala Leu Val Gly Ile Met Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn

65 70 75 80

Phe Ile Phe Ile Ala Ala Leu Val Arg Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu

85 90 95

Thr Asn Leu Leu Ile Ala Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala

100 105 110

Ile Val Cys Cys Pro Phe Glu Met Asp Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu

115	120	125
Ser Trp Glu His Gly His Val Leu Cys Thr Ser Val Asn Tyr Leu Arg		
130	135	140
Thr Val Ser Leu Tyr Val Ser Thr Asn Ala Leu Leu Ala Ile Ala Ile		
145	150	155
Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Pro Leu Arg Pro Arg Met Lys Cys		
165	170	175
Gln Thr Ala Thr Gly Leu Ile Ala Leu Val Trp Thr Val Ser Ile Leu		
180	185	190
Ile Ala Ile Pro Ser Ala Tyr Phe Thr Thr Glu Thr Val Leu Val Ile		
195	200	205
Val Lys Ser Gln Glu Lys Ile Phe Cys Gly Gln Ile Trp Pro Val Asp		
210	215	220
Gln Gln Leu Tyr Tyr Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Ile Phe Gly Ile Glu		
225	230	235
Phe Val Gly Pro Val Val Thr Met Thr Leu Cys Tyr Ala Arg Ile Ser		
245	250	255
Arg Glu Leu Trp Phe Lys Ala Val Pro Gly Phe Gln Thr Glu Gln Ile		
260	265	270

Arg Lys Arg Leu Arg Cys Arg Arg Lys Thr Val Leu Val Leu Met Cys  
275 280 285

Ile Leu Thr Ala Tyr Val Leu Cys Trp Ala Pro Phe Tyr Gly Phe Thr  
290 295 300

Ile Val Arg Asp Phe Phe Pro Thr Val Phe Val Lys Glu Lys His Tyr  
305 310 315 320

Leu Thr Ala Phe Tyr Ile Val Glu Cys Ile Ala Met Ser Asn Ser Met  
325 330 335

Ile Asn Thr Leu Cys Phe Val Thr Val Lys Asn Asp Thr Val Lys Tyr  
340 345 350

Phe Lys Lys Ile Met Leu Leu His Trp Lys Ala Ser Tyr Asn Gly Gly  
355 360 365

Lys Ser Ser Ala Asp Leu Asp Leu Lys Thr Ile Gly Met Pro Ala Thr  
370 375 380

Glu Glu Val Asp Cys Ile Arg Leu Lys  
385 390

<210> 13

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Val Gly Asp Thr Leu Lys Leu Leu Ser Pro Leu Met Thr Arg Tyr

1 5 10 15

Phe Phe Leu Leu Phe Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Asp Leu Asn Glu Asn

20 25 30

Gln His Pro Leu Asp Phe Asp Glu Met Ala Phe Gly Lys Val Lys Ser

35 40 45

Gly Ile Ser Phe Leu Ile Gln Thr Gly Val Gly Ile Leu Gly Asn Ser

50 55 60

Phe Leu Leu Cys Phe Tyr Asn Leu Ile Leu Phe Thr Gly His Lys Leu

65 70 75 80

Arg Pro Thr Asp Leu Ile Leu Ser Gln Leu Ala Leu Ala Asn Ser Met

85 90 95

Val Leu Phe Phe Lys Gly Ile Pro Gln Thr Met Ala Ala Phe Gly Leu

100 105 110

Lys Tyr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Cys Lys Phe Val Phe Tyr Tyr His

115 120 125

Arg Val Gly Thr Arg Val Ser Leu Ser Thr Ile Cys Leu Leu Asn Gly

130 135 140

Phe Gln Ala Ile Lys Leu Asn Pro Ser Ile Cys Arg Trp Met Glu Ile  
145 150 155 160

Lys Ile Arg Ser Pro Arg Phe Ile Asp Phe Cys Cys Leu Leu Cys Trp  
165 170 175

Ala Pro His Val Leu Met Asn Ala Ser Val Leu Leu Leu Val Asn Gly  
180 185 190

Pro Leu Asn Ser Lys Asn Ser Ser Ala Lys Asn Asn Tyr Gly Tyr Cys  
195 200 205

Ser Tyr Lys Ala Ser Lys Arg Phe Ser Ser Leu His Ala Val Leu Tyr  
210 215 220

Phe Ser Pro Asp Phe Met Ser Leu Gly Phe Met Val Trp Ala Ser Gly  
225 230 235 240

Ser Met Val Phe Phe Leu Tyr Arg His Lys Gln Gln Val Gln His Asn  
245 250 255

His Ser Asn Arg Leu Ser Cys Arg Pro Ser Gln Glu Ala Arg Ala Thr  
260 265 270

His Thr Ile Met Val Leu Val Ser Ser Phe Phe Val Phe Tyr Ser Val  
275 280 285

His Ser Phe Leu Thr Ile Trp Thr Thr Val Val Ala Asn Pro Gly Gln  
290 295 300

Trp Ile Val Thr Asn Ser Val Leu Val Ala Ser Cys Phe Pro Ala Arg

305 310 315 320

Ser Pro Phe Val Leu Ile Met Ser Asp Thr His Ile Ser Gln Phe Cys

325 330 335

Phe Ala Cys Arg Thr Arg Lys Thr Leu Phe Pro Asn Leu Val Val Met

340 345 350

Pro

<210> 14

<211> 1107

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

atggccaact ccacagggct gaacgcctca gaagtcgcag gctcgttggg gttgatcctg 60  
gcagctgtcg tggaggtggg ggcaactgctg ggcaacggcg cgctgctggt cgtggtgctg 120  
cgcacgccgg gactgcgcga cgcgctctac ctggcgcacc tgtgcgtcgt ggacctgctg 180  
gcgccgcct ccatcatgcc gctgggcctg ctggccgcac cgccgcccg gctgggcccgc 240  
gtgcgcctgg gccccgcgcc atgccgcgcc gctcgtctcc tctccgccgc tctgctgccg 300  
gcctgcacgc tcggggtggc cgcacttggc ctggcacgct accgcctcat cgtgcacccg 360  
ctgcggccag gctcgcggcc gccgcctgtg ctctgtctca ccgccgtgtg ggccgcggcg 420  
ggactgctgg gcgcgctctc cctgctcggc ccgccgcccg caccgcccc tgctcctgct 480  
cgctgctcgg tcctggctgg gggcctcggg cccttcggc cgctctgggc cctgctggcc 540



ttcgcgtgc ccgccctcct gctgctcggc gcctacggcg gcatcttcgt ggtggcgcgt 600  
 cgcgctgccc tgaggccccc acggccggcg cgcgggtccc gactccgctc ggactctctg 660  
 gatagccgcc ttccatctt gccgccgctc cggcctcgcc tgcccggggg caaggcggcc 720  
 ctggccccag cgctggccgt gggccaattt gcagcctgct ggctgcctta tggctgcgcg 780  
 tgcctggcgc ccgcagcgcg ggccgcggaa gccgaagcgg ctgtcacctg ggtcgcctac 840  
 tcggccttcg cggctcacc cttcctgtac gggctgctgc agcgccccgt gcgcttggca 900  
 ctgggccgcc tctctcgccg tgcactgcct ggacctgtgc gggcctgcac tccgcaagcc 960  
 tggcaccgcg gggcactctt gcaatgcctc cagagacccc cagagggcc tgccgtaggc 1020  
 ccttctgagg ctccagaaca gacccccgag ttggcaggag ggcggagccc cgcataccag 1080  
 gggccacctg agagtctct ctcctga 1107

<210> 15

<211> 1116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

atgccagcca acttcacaga gggcagcttc gattccagtg ggaccgggca gacgctggat 60  
 tcttccccag tggcttgcac tgaacagtg acttttactg aagtgggtga aggaaaggaa 120  
 tggggttcct tctactactc ctttaagact gagcaattga taactctgtg ggtcctcttt 180  
 gtttttacca ttgttgga aa ctccgttgtg cttttttcca catggaggag aaagaagaag 240  
 tcaagaatga ccttctttgt gactcagctg gccatcacag attctttcac aggactggtc 300  
 aacatcttga cagatattaa ttggcgattc actggagact tcacggcacc tgacctgggt 360  
 tgccgagtgg tccgctatct gcaggttgtg ctgctctacg cctctaccta cgtcctgggt 420  
 tccctcagca tagacagata ccatgccatc gtctacccca tgaagttcct tcaaggagaa 480  
 aagcaagcca gggtcctcat tgtgatcgcc tggagcctgt cttttctgtt ctccattccc 540  
 accctgatca tatttgggaa gaggacactg tccaacgggt aagtgcagtg ctgggccctg 600  
 tggcctgacg actcctactg gaccccatat atgaccatcg tggccttcct ggtgtacttc 660

atccctctga caatcatcag catcatgtat ggcatgtga tccgaactat ttggattaaa 720  
 agcaaaacct acgaaacagt gattccaac tgctcagatg ggaaactgtg cagcagctat 780  
 aaccgaggac tcatctcaaa ggcaaaaatc aaggctatca agtatagcat catcatcatt 840  
 cttgccttca tctgctgttg gagtccatac ttctgtttg acattttgga caatttcaac 900  
 ctctttccag acaccagga gcgtttctat gcctctgtga tcattcagaa cctgccagca 960  
 ttgaatagtg ccatcaacct cctcatctac tgtgtcttca gcagctccat ctctttcccc 1020  
 tgcagggagc aaagatcaca ggattccaga atgacgttcc gggagagAAC tgagaggcat 1080  
 gagatgcaga ttctgtccaa gccagaattc atctag 1116

<210> 16

<211> 1296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

atgcaggcgc ttaacattac cccggagcag ttctctcggc tgctgcggga ccacaacctg 60  
 acgcgggagc agttcatcgc tctgtaccgg ctgcgaccgc tcgtctacac ccagagctg 120  
 ccgggacgcg ccaagctggc cctcgtgctc accggcgtgc tcatcttcgc cctggcgctc 180  
 tttggcaatg ctctggtgtt ctacgtggtg accgcagca aggccatgcg caccgtcacc 240  
 aacatcttta tctgctcctt ggcgtcagt gacctgctca tcacctctt ctgcattccc 300  
 gtcacatgc tccagaacat ttccgacaac tggctggggg gtgctttcat ttgcaagatg 360  
 gtgccatttg tccagtctac cgctgttgtg acagaaatcc tcactatgac ctgcattgct 420  
 gtggaaaggc accagggact tgtgcatcct tttaaaatga agtggcaata caccaaccga 480  
 agggctttca caatgctagg tgtggtctgg ctggtggcag tcatcgtagg atcaccatg 540  
 tggcacgtgc aacaacttga gatcaaatat gatttcctat atgaaaagga acacatctgc 600  
 tgcttagaag agtggaccag ccctgtgcac cagaagatct acaccacctt catccttgct 660  
 atctcttcc tctgcctct tatggtgatg cttattctgt acagtaaaat tggttatgaa 720  
 ctttgataa agaaaagagt tggggatggt tcagtgcctc gaactattca tggaaaagaa 780

atgtccaaaa tagccaggaa gaagaaacga gctgtcatta tgatggtgac agtgggtggct 840  
 ctcttttgctg tgtgctgggc accattccat gttgtccata tgatgattga atacagtaat 900  
 ttgtaaaagg aatatgatga tgtcacaatc aagatgattt ttgctatcgt gcaaattatt 960  
 ggattttcca actccatctg taatcccatt gtctatgcat ttatgaatga aaacttcaaa 1020  
 aaaaatgttt tgtctgcagt ttgttattgc atagtaaata aaaccttctc tccagcacia 1080  
 aggcatggaa attcaggaat tacaatgatg cggaagaaaag caaagttttc cctcagagag 1140  
 aatccagtgaggaggaaacaa aggagaagca ttcagtgatg gcaacattga agtcaaattg 1200  
 tgtgaacaga cagaggagaa gaaaaagctc aaacgacatc ttgctctctt taggtctgaa 1260  
 ctggctgaga attctccttt agacagtggg cattaa 1296

<210> 17

<211> 1092

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

atgggccccg gcgaggcgct gctggcgggt ctcttggtga tggtagctggc cgtggcgctg 60  
 ctatccaacg cactgggtgct gctttgttgc gcctacagcg ctgagctccg cactcgagcc 120  
 tcaggcgctc tcctgggtgaa tctgtctctg ggccacctgc tgcctggcggc gctggacatg 180  
 cccttcacgc tgcctgggtgt gatgcgcggg cggacaccgt cggcgccccg cgcatgccaa 240  
 gtcattggct tcctggacac ctctctggcg tccaacgcgg cgctgagcgt ggcgggcgctg 300  
 agcgcagacc agtggctggc agtgggcttc ccactgcgct acgccggacg cctgcgaccg 360  
 cgctatgccg gcctgctgct gggctgtgcc tggggacagt cgctggcctt ctgaggcgct 420  
 gcaattggct gctcgtggct tggctacagc agcgccttcg cgtcctgttc gctgcgcctg 480  
 ccgcccagagc ctgagcgctc gcgcttcgca gccttcaccg ccacgctcca tgccgtgggc 540  
 ttctgtctgc cgctggcggg gctctgcctc acctcgctcc aggtgcaccg ggtggcacgc 600  
 agacactgcc agcgcattga caccgtcacc atgaaggcgc tcgcgctgct cgccgacctg 660  
 caccctcagt tgcggcagcg ctgcctcatc cagcagaagc ggcgccgcca ccgcgccacc 720

aggaagattg gcattgctat tgcgaccttc ctcatctgct ttgccccgta tgtcatgacc 780  
 aggctggcgg agctcgtgcc cttcgtcacc gtgaacgccc agtggggcat cctcagcaag 840  
 tgcctgacct acagcaaggc ggtggccgac ccgttcacgt actctctgct ccgccggccg 900  
 ttccgccaaag tcctggccgg catggtgcac cggctgctga agagaacccc gcgccagca 960  
 tccacccatg acagctctct ggatgtggcc ggcatggtgc accagctgct gaagagaacc 1020  
 ccgcgccag cgtccacca caacggctct gtggacacag agaatgattc ctgcctgcag 1080  
 cagacacact ga 1092

<210> 18

<211> 1014

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

atggggaacg attctgtcag ctacgagtat ggggattaca gcgacctctc ggaccgccct 60  
 gtggactgcc tggatggcgc ctgcctggcc atcgaccgcg tgcgcgtggc cccgctccca 120  
 ctgtatgccg ccatcttcct ggtgggggtg ccgggcaatg ccatggtggc ctgggtggct 180  
 gggaagggtg ccgccggag ggtgggtgcc acctggttgc tccacctggc cgtggcggat 240  
 ttgctgtgct gtttgtctct gccatcctg gcagtgccca ttgccgtgg aggccactgg 300  
 ccgtatggtg cagtgggctg tcgggcgctg ccctccatca tcctgctgac catgtatgcc 360  
 agcgtcctgc tcctggcagc tctcagtgcc gacctctgct tcctggctct cgggcctgcc 420  
 tgggtgtcta cggttcagc ggcgtgcggg gtgcaggtgg cctgtggggc agcctggaca 480  
 ctggccttgc tgctcacctg gccctccgc atctaccgcc ggctgcacca ggagcacttc 540  
 ccagcccggc tgcagtgtgt ggtggactac ggcggctcct ccagcacca gaatgcggtg 600  
 actgccatcc ggtttctttt tggcttcctg gggcccctgg tggccgtggc cagctgccac 660  
 agtgccctcc tgtgtgtggc agcccagcgc tgccggccgc tgggcacagc cattgtggtg 720  
 gggttttttg tctgtgtggc acctaccac ctgctggggc tgggtgctac tgtggcggcc 780  
 ccgaactccg cactcctggc cagggccctg cgggctgaac cctcatcgt gggccttgcc 840

ctcgctcaca gctgcctcaa tcccatgctc ttcctgtatt ttgggagggc tcaactccgc 900  
 cggctcactgc cagctgcctg tcactgggcc ctgagggagt cccagggcca ggacgaaagt 960  
 gtggacagca agaaatccac cagccatgac ctggtctcgg agatggaggt gtag 1014

<210> 19

<211> 1119

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

atgttagcca acagctcctc aaccaacagt tctgttctcc cgtgtcctga ctaccgacct 60  
 acccaccgcc tgcacttggg ggtctacagc ttggtgctgg ctgccgggt cccctcaac 120  
 gcgctagccc tctgggtctt cctgcgcgcg ctgcgcgtgc actcgggtgg gagcgtgtac 180  
 atgtgtaacc tggcgccag cgacctgctc ttcacctct cgtgcccgt tcgtctctcc 240  
 tactacgcac tgcaccactg gcccttcccc gacctcctgt gccagacgac gggcgccatc 300  
 ttccagatga acatgtacgg cagctgcac ttcctgatgc tcatcaacgt ggaccgctac 360  
 gccgccatcg tgcaccgct gcgactgcgc cacctgcggc ggccccgcgt ggcgcggtg 420  
 ctctgcctgg gcgtgtgggc gctcatcctg gtgtttgctg tgcccgcgc ccgctgcac 480  
 aggccctcgc gttgccgcta ccgggacctc gaggtgcgcc tatgcttcga gagcttcagc 540  
 gacgagctgt ggaaaggcag gctgctgccc ctctgtctgc tggccgaggc gctgggcttc 600  
 ctgctgcccc tggcggcggg ggtctactcg tcgggccgag tcttctggac gctggcgcg 660  
 cccgacgcca cgcagagcca gcggcggcgg aagaccgtgc gcctcctgct ggctaacctc 720  
 gtcatcttcc tgctgtgctt cgtgccctac aacagcacgc tggcgggtcta cgggctgctg 780  
 cggagcaagc tgggtggcggc cagcgtgcct gccgcgac gcgtgcgcgg ggtgctgatg 840  
 gtgatggtgc tgctggccgg cgccaactgc gtgctggacc cgctggtgta ctactttagc 900  
 gccgaggggt tccgcaacac cctgcgcggc ctgggcactc cgcaccgggc caggacctcg 960  
 gccaccaacg ggacgcgggc ggcgctcgc caatccgaaa ggtccgccgt caccaccgac 1020  
 gccaccaggc cggatgccgc cagtcagggg ctgctccgac cctccgactc ccactctctg 1080

tcttccttca cacagtgccc ccaggattcc gccctctga

1119

<210> 20

<211> 1830

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

atgagtgatg agcggcggct gcctggcagt gcagtgggct ggctggatg tgggggcctc 60  
 tccctgctgg ccaatgccig gggcatcctc agcgttggcg ccaagcagaa gaagtggag 120  
 cccctggagt tcctgctgig tacgctcgcg gccaccaca tgctaaatgt ggccgtgccc 180  
 atcgccacct actccgtggt gcagctgcgg cggcagcgcc ccgacttcga gtggaatgag 240  
 ggtctctgca aggtcttctg gtccaccttc tacacctca ccctggccac ctgtttctct 300  
 gtcacctccc tctcctacca ccgcatgtgg atggtctgct ggctgtcaa ctaccggctg 360  
 agcaatgcca agaagcaggc ggtgcacaca gtcattggta tctggatggt gtccttcac 420  
 ctgtcggccc tgcttgccgt tggctggcac gacaccagcg agcgttcta caccatggc 480  
 tgccgcttca tcgtggctga gatcgccctg ggctttggcg tctgcttcct gctgctggtg 540  
 ggccggcagcg tggccatggg cgtgatctgc acagccatcg cctcttcca gacgtggcc 600  
 gtgcagggtg ggcgccaggc cgaccaccgc gccttcaccg tgcccacat cgtggtggag 660  
 gacgcgcagg gcaagcggcg ctctccatc gatggctcgg agcccgcaa aacctctctg 720  
 cagaccacgg gcctcgtgac caccatagtc ttcattctac actgcctcat gggcttcct 780  
 gtgctgggtg tgagcttcag cagcctgcgg gccgacgct cagcgccctg gatggcactc 840  
 tgcgtgctgt ggtgctccgt ggcccaggcc ctgctgctgc ctgtgttcct ctgggcctgc 900  
 gaccgctacc gggctgacct caaagctgtc cgggagaagt gcatggccct catggccaac 960  
 gacgaggagt cagacgatga gaccagcctg gaaggtggca tctccccgga cctggtgttg 1020  
 gagcgctccc tggactatgg ctatggaggt gattttgtgg ccctagatag gatggccaag 1080  
 tatgagatct ccgccctgga ggggggcctg cccagctct acccactgcg gcccttgacg 1140  
 gaggacaaga tgcaatacct gcaggtcccg cccacgcggc gcttctccca cgacgatgag 1200

gacgtgtggg ccgccgtccc gctgcccgcc ttcctgccgc gctggggctc cggcgaggac 1260  
 ctggccgccc tggcgcacct ggtgctgcct gccgggcccg agcggcgccg cgccagcctc 1320  
 ctggccttcg cggaggacgc accaccgtcc cgcgcgcgcc gccgctcggc cgagagcctg 1380  
 ctgtcgtgc ggccctcggc cctggatagc ggcccgcggg gagcccgcga ctcgcccccc 1440  
 ggcagcccgc gccgccgccc cgggcccggc ccccgctccg cctcggcctc gctgctgccc 1500  
 gacgccttcg ccctgaccgc cttcagatgc gagccacagg ccctgcgccg cccgcccggg 1560  
 cccttccccg ctgcgccgc cgcgccgac ggcgagatc ccggagaggc cccgacgccc 1620  
 ccaagcagcg cccagcggag cccagggcca cgcctctg cgcactcgca cgcggctct 1680  
 ctgcgccccg gcctgagcgc gtcgtggggc gagcccgggg ggctgcgcgc ggcgggcggc 1740  
 ggcggcagca ccagcagctt cctgagttcc ccctccgagt cctcgggcta cgccacgctg 1800  
 cactcggact cgctgggctc cgcgtcctag 1830

<210> 21

<211> 1260

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

atgctggcag ctgcctttgc agactctaac tccagcagca tgaatgtgtc ctttgcctac 60  
 ctccactttg ccggagggtg cctgccctct gattcccagg actggagaac catcatcccg 120  
 gctctcttgg tggctgtctg cctggtgggc ttcgtgggaa acctgtgtgt gattggcatc 180  
 ctccctcaca atgcttggaaggaaagcca tccatgatcc actccctgat tctgaatctc 240  
 agcctggctg atctctccct cctgctgttt tctgcacctt tccgagctac ggcgtactcc 300  
 aaaagtgttt gggatctagg ctggtttgtc tgcaagtcct ctgactggtt tatccacaca 360  
 tgcattggcag ccaagagcct gacaatcgtt gtggtggcca aagtatgctt catgtatgca 420  
 agtgaccag ccaagcaagt gattatccac aactacacca tctggtcagt gctggtggcc 480  
 atctggactg tggctagcct gttacccttg ccggaatggt tctttagcac catcaggcat 540  
 catgaaggtg tggaaatgtg cctcgtggat gtaccagctg tggctgaaga gtttatgtcg 600

atgtttggta agctctaccc actcctggca ttggccttc cattatttt tgccagcttt 660  
 tatttctgga gagcttatga ccaatgtaaa aaacgaggaa ctaagactca aaatcttaga 720  
 aaccagatac gctcaaagca agtcacagtg atgctgctga gcattgccat catctctgct 780  
 gtcttgtggc tccccgaatg ggtagcttgg ctgtgggtat ggcatctgaa ggctgcaggc 840  
 ccggccccac cacaaggttt catagccctg tctcaagtct tgatgttttc catctcttca 900  
 gcaaatcctc tcatttttct tgtgatgtcg gaagagtcca gggaaggctt gaaagggtga 960  
 tggaaatgga tgataaccaa aaaacctcca acigtctcag agtctcagga aacaccagct 1020  
 ggcaactcag agggctcttc tgacaagggt ccatctccag aatccccagc atccatacca 1080  
 gaaaaagaga aaccagctc tccctcctct ggcaaaggga aaactgagaa ggcagagatt 1140  
 cccatccttc ctgacgtaga gcagttttgg catgagaggg acacagtccc ttctgtacag 1200  
 gacaatgacc ctatccccctg ggaacatgaa gatcaagaga caggggaagg tgttaaatag 1260

<210> 22

<211> 1023

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

atgaatccat ttcatgcac ttgttgaac acctctgccg aacttttaaa caaatccctg 60  
 aataaagagt ttgcttatca aactgccagt gtggtagata cagtcacct cccttccatg 120  
 attgggatta tctgttcaac agggctgggt ggcaacatcc tcattgtatt cactataata 180  
 agatccagga aaaaaacagt ccctgacatc tatacttgca acctggctgt ggctgatttg 240  
 gtccacatag ttggaatgcc ttttcttatt caccaatggg cccgaggggg agagtgggtg 300  
 tttggggggc ctctctgcac catcatcaca tccctggata cttgtaacca attgcctgt 360  
 agtgccatca tgactgtaat gagtgtggac aggtactttg cctcgtcca accatttcga 420  
 ctgacacgtt ggagagcaag gtacaagacc atccgatca atttgggcct ttgggcagct 480  
 tcctttatcc tggcattgcc tgtctgggtc tactcgaagg tcatcaaatt taaagacggt 540  
 gttgagagtt gtgcttttga ttgacatcc cctgacgatg tactcttgta tacactttat 600



ttgacgataa caaccttttt tttccctcta cccttgattt tgggtgtgcta tattttaatt 660  
 ttatgctata cttgggagay gyatcaacag aataaggatg ccagatgctg caatcccagt 720  
 gtaccaaacc agrgagtgat gaagttgaca aagatgggtgc tgggtgctggt ggtagtcctt 780  
 atcctgagtg ctgcccccta tcatgtgata caactggatg acttacagat ggaacagccc 840  
 aactggcct tctatgtggg ttattacctc tccatctgtc tcagctatgc cagcagcagc 900  
 attaaccctt tttctacat cctgctgagt ggaaatttcc agaaacgtct gcctcaaatac 960  
 caaagaagag cgactgagaa ggaaatcaac aatatgggaa acactctgaa atcacacttt 1020  
 tag 1023

<210> 23

<211> 951

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

atgatgggac tcaccgaggg ggtgttcctg attctgtctg gcactcagtt cacactggga 60  
 attctgggtca attgtttcat tgagttggc aatggtagca gctggttcaa gaccaagaga 120  
 atgtctttgt ctgacttcat catcaccacc ctggcactct tgaggatcat tctgctgtgt 180  
 attatcttga ctgatagttt ttaatagaa tttcttccca acacacatga ttcagggata 240  
 ataagtcaaa ttattgatgt ttcctggaca ttacaaacc atctgagcat ttggcttgcc 300  
 acctgtcttg gtgtcctcta ctgcctgaaa atcgccagtt tctctcacc caccattcctc 360  
 tggctcaagt ggagagtttc tagggtagtg gtatggatgc tgttgggtgc actgctctta 420  
 tctgttggtg gtaccgcac tctgatcaat gaggtttaagc tctattctgt ctttagggga 480  
 attgaggcca ccaggaatgt gactgaacac ttcagaaaga agaggagtga gtattatctg 540  
 atccatgttc ttgggactct gtggtacctg cctcccttaa ttgtgtccct ggcctcctac 600  
 tctttgctca tcttctccct ggggaggcac acacggcaga tgctgcaaaa tgggacaagc 660  
 tccagagatc caaccactga ggcccacaag agggccatca gaatcatcct ttccttcttc 720  
 tttctcttct tactttactt tcttgcttct ttaattgcat catttggtta tttcctacca 780

aaaaccaaga tggctaagat gattggcgaa gtaatgacaa tgttttatcc tgctggccac 840  
tcatttattc tcattctggg gaacagtaag ctgaagcaga cattttagt gatgctccgg 900  
tgtgagtcctg gtcatctgaa gcctggatcc aagggaacca ttttctctta g 951

<210> 24

<211> 1116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

atggatccaa ccatctcaac ctggacaca gaactgacac caatcaacgg aactgaggag 60  
actctttgct acaagcagac ctgagcctc acggtgctga cgtgcatcgt ttccttgctc 120  
gggctgacag gaaacgcagt tgtgctctgg ctctgggct gccgcatgcg caggaacgcc 180  
ttctccatct acatcctcaa ctggccgca gcagacttcc tcttctcag cggccgcctt 240  
atatattccc tgtaagctt catcagtatc cccatacca tctctaaaat cctctatcct 300  
gtgatgatgt tttcctactt tgcaggcctg agctttctga gtgccgtgag caccgagcgc 360  
tgcctgtccg tcctgtggcc catctggtac cgctgccacc gccccacaca cctgtcagcg 420  
gtgggtgtgtg tcctgtctg ggccctgtcc ctgctgcgga gcacctgga gtggatgtta 480  
tgtggcttcc tgttcagtgg tgctgattct gcttgggtgc aaacatcaga tttcatcaca 540  
gtcgcgtggc tgattttttt atgtgtggtt ctctgtgggt ccagcctagt cctgctgac 600  
aggattctct gtggatcccg gaagataccg ctgaccaggc tgtacgtgac catcctgctc 660  
acagtactgg tcttctcct ctgtggcctg cccttggca ttcagttttt cctattttta 720  
tgatccacg tggacaggga agtcttattt tgcatgttc atctagtttc tattttcctg 780  
tccgctctta acagcagtgc caaccccatc atttacttct tcgtgggctc ctttaggcag 840  
cgtcaaaata ggcagaacct gaagctggtt ctccagaggc ctctgcagga cgcgtctgag 900  
gtggatgaag gtggagggca gcttctgag gaaatcctgg agctgtcggg aagcagattg 960  
gagcagtgag gaagagcctc tgccctgtca gacaggactt tgagagcaac actgccctgc 1020  
cacccttgac aattatatgc gttttctta gccttctgcc tcagaaatgt ctcagtgggt 1080

cctcaaggctc ttcaaataga tgtttatcta acctga

1116

<210> 25

<211> 1182

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

atggagacca ccatgggggtt catggatgac aatgccacca acattccac cagcttcctt 60  
tctgtgctca accctcatgg agcccatgcc acttccttcc cattcaactt cagctacagc 120  
gactatgata tgcctttgga tgaagatgag gatgtgacca attccaggac gttctttgct 180  
gccaagattg tcattgggat ggccctgggtg ggcatcatgc tggctgcgg catttgaaac 240  
ttcatcttta tcgctgccct ggtccgctac aagaaactgc gcaacctcac caacctgctc 300  
atcgccaacc tggccatctc tgacttcctg gtggccattg tctgctgccc ctttgagatg 360  
gactactatg tggtgcgcca gctctcctgg gagcacggcc acgtcctgtg cacctctgtc 420  
aactacctgc gcaactgtctc tctctatgtc tccaccaatg ccttgctggc catcgccatt 480  
gacaggtatc tggctattgt ccatccgctg agaccacgga tgaagtgcc aacagccact 540  
ggcctgattg ccttggtgtg gacggtgtcc atcctgatcg ccatcccttc cgcctacttc 600  
accaccgaga cggtcctcgt cattgtcaag agccaggaaa agatcttctg cggccagatc 660  
tggcctgtgg accagcagct ctactacaag tcctacttcc tctttatctt tggcatagaa 720  
ttcgtgggcc ccgtggtcac catgaccctg tgctatgcc ggatctcccg ggagctctgg 780  
ttcaaggcgg tccctggatt ccagacagag cagatccgca agaggctgcg ctgccgcagg 840  
aagacgggtc tggtgctcat gtgcatcctc accgcctacg tgctatgctg ggcgcccttc 900  
tacggcttca ccatcgtgcg cgacttcttc cccaccgtgt ttgtgaagga gaagcactac 960  
ctcactgcct tctacatcgt cgagtgcac gccatgagca acagcatgat caacactctg 1020  
tgcttcgtga ccgtcaagaa cgacaccgtc aagtacttca aaaagatcat gttgctccac 1080  
tggaaggctt cttacaatgg cggtaagtcc agtgcagacc tggacctcaa gacaattggg 1140  
atgcctgccca ccgaagaggt ggactgcac agactaaaat aa 1182

<210> 26

<211> 1062

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

```

atggttggag acacattaaa acttctgtct ccactgatga caagatactt ctttctgctt 60
ttttattcta ctgattcttc agacctcaat gaaaatcaac atcccctaga ttttgatgaa 120
atggcttttg gaaaagtaaa atcagggatt agcttcctca ttcagactgg agttgggatc 180
ctgggaaatt ctttctcct ttgtttttat aacttaattt tgttcactgg acacaagctg 240
agaccacagg acttgattct cagccaactg gccttggcta actccatggt ctttttcttt 300
aaagggatac ctgagacaat ggcagctttt ggattgaaat atttgctgaa tgacactgga 360
tgtaagtttg tcttttatta tcacaggggtg ggcacaagag tttccctcag caccatctgc 420
cttctcaatg gattccaagc cattaagctc aaccccagta tatgcaggtg gatggagatc 480
aagattagat cccaagggtt tattgacttc tgttgtctcc tctgctgggc ccccatgtc 540
ttgatgaatg catctgttct tctattagt aatggccac tgaatagcaa aaacagtagt 600
gcaaaaaaca attatggata ctgttcttac aaagcatcaa agagatttag ctcatcat 660
gcagtcttat attttcccc tgattttatg agtttgggt tcatggctctg ggccagtggc 720
tccatggtct tcttcctcta cagacacaag cagcaagtcc aacacaatca cagcaacaga 780
ctctcctgca gacctccca ggaagccaga gccacacaca ccatcatggt cctggtgagc 840
tccttttttg ttttctattc agtccatagt tttctgacaa tttggacaac tgtagttgca 900
aaccaggcc agtggatagt gaccaactct gtgttggctg cctcatgttt cccagcacgc 960
agcccttttg tcctcatcat gagtatact catatctctc agttctgttt tgcctgcagg 1020
acaaggaaaa cactcttcc taatctgggt gtcatgcat ga 1062

```

<210> 27

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 27

atggccaact ccacagggt gaacgcct

28

<210> 28

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 28

tcaggagaga gaactctcag gtggcccc

28

<210> 29

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 29

atgccagcca acttcacaga gggcagct

28

<210> 30

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 30

ctagatgaat tctggcttgg acagaatc

28

<210> 31

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially

synthesized primer sequence

<400> 31

atgcaggcgc ttaacattac cccggagc

28

<210> 32

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 32

ttaatgccca ctgtctaaag gagaattc

28

<210> 33

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 33

atgggccccg gcgaggcgct gctggcgg

28

<210> 34

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 34

tcagtgtgtc tgctgcaggc aggaatca

28

<210> 35

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 35

atggggaacg attctgtcag ctacgagt

28



<210> 36

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 36

ctacacctcc atctccgaga ccagggtca

28

<210> 37

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 37

atgttagcca acagctcctc aaccaaca

28

<210> 38

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 38

tcagagggcg gaatcctggg gacactgt

28

<210> 39

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 39

atgagtgatg agcggcggct gcctggcag

29

<210> 40

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 40

ctaggacgcg gagcccagcg agtccgag

28

<210> 41

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 41

atgctggcag ctgcctttgc agactctaac

30

<210> 42

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 42

ctattttaaca ccttcccctg tctcttgatc

30

<210> 43

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 43

atgaatccat ttcatgcac ttgttgga

28

<210> 44

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 44

ctaaaagtgt gatttcagag tgtttccc

28

<210> 45

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 45

atgatgggac tcaccgaggg ggtgttcc

28

<210> 46

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 46

ctaagagaaa atgggtccct tggatccag

29

<210> 47

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 47

atggatccaa ccattctcaac cttggacac

29

<210> 48

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 48

tcaggttaga taaacatcta ttigaagac

29

<210> 49

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 49

atggagacca ccatgggggtt catggatg

28

<210> 50

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 50

ttatttttagt ctgatgcagt ccacctcttc

30

<210> 51

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 51

atggttgag acacattaaa acttctg

27

<210> 52

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 52

tcatggcatg acaaccagat taggaaag

28

# 【図面の簡単な説明】

## 【図 1】

「GPRv4」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST  
検索を行った結果を示す図である。ORYLA PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTO  
Rに対し31%の相同性を示した。

## 【図 2】

「GPRv8」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST  
検索を行った結果を示す図である。HUMAN VASOPRESSIN V1B RECEPTORに対し36%  
の相同性を示した。

## 【図 3】

「GPRv11」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST



検索を行った結果を示す図である。HUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 に対し31%の相同性を示した。

【図 4】

「GPRv12」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST 検索を行った結果を示す図である。RAT 5-HYDROXYTRYPTAMINE 6 RECEPTOR に対し27%の相同性を示した。

【図 5】

「GPRv13」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST 検索を行った結果を示す図である。PONPY C5A ANAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR に対し39%の相同性を示した。

【図 6】

「GPRv14」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST 検索を行った結果を示す図である。CHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 に対し40%の相同性を示した。

【図 7】

「GPRv15」 のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST 検索を行った結果を示す図である。HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E に対して26%の相同性を示した。

【図 8】

「GPRv16」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST 検索を行った結果を示す図である。MOUSE GALANIN RECEPTOR TYPE 1 に対し28%の相同性を示した。

【図 9】

「GPRv17」 アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST 検索を行った結果を示す図である。HUMAN PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR GPR24 に対し38%の相同性を示した。

【図 1 0】

「GPRv19」 のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST 検索を行った結果を示す図である。APIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE に対して25%

の相同性を示した。

【図 1 1】

「GPRv20」のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST検索を行った結果を示す図である。RAT MAS PROTO-ONCOGENEに対して38%の相同性を示した。

【図 1 2】

「GPRv21」のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST検索を行った結果を示す図である。BOVIN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2に対して30%の相同性を示した。

【図 1 3】

「GPRv31」のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT全配列に対するBLAST検索を行った結果を示す図である。SHEEP THYROTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTORに対して29%の相同性を示した。

【書類名】 図面

【図 1】

>sp|Q91178|GPRX\_ORYLA PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (FRAGMENT).  
Length = 428

Score = 256 (90.1 bits), Expect = 4.8e-36, Sum P(2) = 4.8e-36  
Identities = 72/232 (31%), Positives = 119/232 (51%)

Query: 10 SEVAGSLGLILAAVVEVGALLGNGALLVVLRTPGLRDALYLAHLCVVDLLAAASIMPLG 69  
S++ GL ++ ALL N ++V + R P L+ ++ HLC VD+L A +MPLG  
Sbjct: 42 SQMKDLFGLFCMVTNLIALANTGVMVAIARAPHLKKFAFVCHLCAVDLCAILLMPLG 101

Query: 70 LLAAPPPGLGRVRLGPAPCRAARFLSAALLPACTLGVAALGLARYRLIVHPLRPGSRPPP 129  
++++ P G V C+ FL+ L+ L + A+ + RY IVHP+R +  
Sbjct: 102 IISSSP-FFGTVVFTILECQVYIFLNFLIWSILTITAISVERYFYIVHPMRVEVKMTI 160

Query: 130 VLVLTA---VWAAAGLLGALSLLGPPP---APPPAPARCSVLAGGL---GPFRPLWALLA 180  
LV+ +W + LL ++L G PP A + CS+ A G F L+ ++  
Sbjct: 161 NLVIGVMLLIWFKSLLALVTLFGWPPYGHQSSIAASHCSLHASHSRLRGVFAVLFCVIC 220

Query: 181 FALPALLLLGAYGGIFVVARRAALR---PPRP---ARGSRLRSDSLDSRLSIL 227  
F P +++ Y ++ VAR AAL+ P P A ++ RSDS++S+ +I+  
Sbjct: 221 FLAPVVVIFSVYSAVKVARSAALQQVPAVPTWADASPAKDRSDSINSQTII 273

Score = 174 (61.3 bits), Expect = 4.8e-36, Sum P(2) = 4.8e-36  
Identities = 53/144 (36%), Positives = 70/144 (48%)

Query: 216 RSDSLDSRLSI-----LPP-LRPR--LPGGKAALAPALAVGQFAACWLPYGCACLAAPAAR 267  
RSDS++S+ +I LP L P GGKAAL A VGQF CWLP+ L +  
Sbjct: 262 RSDSINSQTTIITRTLPQRLSPERAFSGGKAALTAFIVGQFLVCWLPFFIFHLQMSLT 321

Query: 268 AA-----EAEAAVTWVAYSFAAHPFLYGLLQRPVRLALGRLSRRALPGPVRA---CTPQA 320  
+ + E AV W+AYS+FA +P YGLL R +R L + R + PV ++  
Sbjct: 322 GSMKSPGDLEEAVNWLAYSSFAVNPSFYGLLNRQIRDELVKFRRCCVTQPVEIGPSSLEG 381

Query: 321 WHPRALLQCLQRPPEGPAVGPSEA 344  
LQ +QR PS A  
Sbjct: 382 SFQENFLQFIQRTSSSSETHPSFA 405

Score = 49 (17.2 bits), Expect = 4.4e-12, Sum P(2) = 4.4e-12  
Identities = 16/55 (29%), Positives = 21/55 (38%)

Query: 148 LLGPPAPPPAPARCSVLAGGLGPFRPLWALLAFALPALLLLGAYGGIFVVARRA 202  
L GP P PP V+ + L+ L L+ L A G+ V RA  
Sbjct: 23 LFGPHPTVPPD---VGVTSSQSQMKDLFGLFCMVTNLIALANTGVMVAIARA 74

【図 2】

>sp|P47901|V1BR\_HUMAN VASOPRESSIN V1B RECEPTOR (AVPR V1B) (VASOPRESSIN V3 RECEPTOR) (AVPR V3) (ANTIDIURETIC HORMONE RECEPTOR 1B).  
Length = 424

Score = 316 (111.2 bits), Expect = 3.7e-41, Sum P(2) = 3.7e-41  
Identities = 70/194 (36%), Positives = 115/194 (59%)

Query: 56 LWLVFVFTIVGNSVLFSTWRR-KKKSRTFFVTQLAITDSFTGLVNILTDINWRTGDF 114  
L + V GN VL + + +K+SRM FV LA+TD L +L +W T F  
Sbjct: 41 LATVLVATGGNLAVLLTLGQLGRKRSRMHLFVLHLALTDLAVALFQVLPQLLDITYRF 100

Query: 115 TAPDLVCRVVRYLQVVLLYASTYVLVLSIDRYHAIVYPMKFLQGEKQARVLIVIA-WSL 173  
PDL+CR V+YLQV+ ++ASTY+L+++++DRY A+ +P++ LQ Q+ L++ A W L  
Sbjct: 101 QGPDLICRAVKYLQVLSMFASTYMLLAMTLDRYLAVCHPLRSLQPGQSTYLLIAAPWLL 160

Query: 174 SFLFSIPTLIIFGKRTL--SNGEVQCWALWPDDSY-WTP--YMTIVAFLVYFIPLTIISI 228  
+ +FS+P + IF R + +G + CWA D + W P Y+T ++ +P+T+++  
Sbjct: 161 AAIFSLPQVFIFSLREVIQSGVLDCA--DFGFPWGPRAYLTWTTLAIFVLPVTMLTA 217

Query: 229 MYGIVIRTIW--IKSKT 243  
Y ++ I +K KT  
Sbjct: 218 CYSLICHEICKNLKVKT 234

Score = 131 (46.1 bits), Expect = 3.7e-41, Sum P(2) = 3.7e-41  
Identities = 33/80 (41%), Positives = 47/80 (58%)

Query: 258 SSYNRGLISKAKIKAIKYSIIIIAFICCWSPYF--LFDILDNFNLLPDTQERFYASVI 314  
SS N IS+AKI+ +K + +I+LA+I CW+P+F ++ + D N PD A I  
Sbjct: 267 SSINT--ISRAKIRTVKMTFVIVLAYIACWAPFFSVQMWVWDK-NA-PDEDSTNVAFTI 322

Query: 315 IQNLPALNSAINPLIYCVFSSSI 337  
L LNS NP IY F+S +  
Sbjct: 323 SMLLGNLNSCCNPWIYMGFNHL 345

【図 3】

>sp|P49146|NY2R\_HUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (NPY2-R).  
Length = 381

Score = 440 (154.9 bits), Expect = 3.7e-42, P = 3.7e-42  
Identities = 98/309 (31%), Positives = 174/309 (56%)

```
Query:   38 PELPGRAKL-----ALVLTGVLIFALALFGNALVFYVVTRSKAMRTVTNIFICSLALSDL 92
          PEL   KL      L+L   I  L + GN+LV +VV + K+MRTVTN FI +LA++DL
Sbjct:   38 PELIDSTKLIEVQVVLILAYCSIILLGVIGNSLVIHVVIKFKSMRTVTNFFIANLAVADL 97

Query:   93 LITFFCIPVTMLQNISDNWLGGAFICKMVPFVQSTAVVTEILTMTCIAVERHQGLVHPFK 152
          L+  C+P T+  +  W  G  +C +VP+ Q  AV  +T+T IA++RH+ +V+  +
Sbjct:   98 LVNTLCLPFTLTYYTLMGEWKMGVPLCHLVPYAQGLAVQVSTITLTIVIALDRHRCIVYHLE 157

Query:   153 MKWQYTNRRRAFTMLGVVWLVAIVVGSPMMHVQQLEIKYDFLYEKEHICCLEEWTSP---V 209
          K   + R +F ++G+ W ++ ++ SP+  ++  +  + + + E + C E+W   +
Sbjct:   158 SK--ISKRISFLIIGLAWGISALLASPLAIFREYSL-IEIIPDFEIVACTEKWPGECKSI 214

Query:   210 HQKIYTTFILVILFLLPLMVMLILYSKIGYELWIKKRVGDGSLRTIHGKEMSKIARKKK 269
          +  +Y+  L+IL++LPL ++  Y++I  +L  K  V  G+   H      +++++
Sbjct:   215 YGTVYSLSSLLILYVPLPLGIISFSYTRIWSKL--KNHVSPGAANDHYH-----QRRQ 264

Query:   270 RAVIMMVTVVALFAVCWAPFHVHMMIEYSNFEKEYDDVTIKMIFAIVQIIGFSNSICNP 329
          +  M+V VV +FAV W P H  + ++  +  +  D   K+IF +  II  ++  NP
Sbjct:   265 KTTKMLVCVVVFAVSWLPLHAFQLAVDIDS--QVLDLKEYKLIFTVFHIIAMCSTFANP 322

Query:   330 IVYAFMNENFKKNVLSA 346
          ++Y +MN N++K  LSA
Sbjct:   323 LLYGWMNSNYRKAFLSA 339
```

【図 4】

>sp|P31388|5H6\_RAT 5-HYDROXYTRYPTAMINE 6 RECEPTOR (5-HT-6) (SEROTONIN RECEPTOR)  
(ST-B17).  
Length = 436

Score = 224 (78.9 bits), Expect = 6.7e-17, P = 6.7e-17  
Identities = 84/309 (27%), Positives = 144/309 (46%)

Query: 3 PGEA--LLAGLLVM/LAVALLSNALVLLCCAYSaelRTRASGVLLVNLSLGHLLLAALDM 60  
PG + + A L V+++ A ++ L++L C A LR S LV+L L++ + M  
Sbjct: 23 PGGSGWAAALCVVIVLTAAANSLILVICTQPA-LRN-TSNFFLVSLFTSDLMVGLVVM 80

Query: 61 PFTLLGVMRGRTSPAGACQVIGFLDTFLASNAALSVAALSADQWLAVGFPLRYAGRRLR- 119  
P +L + GR A G C + D S + L++ +S D++L + PLRY R+  
Sbjct: 81 PPAMLNLYGRWVLARGLCLLWTAFDVMCCSASILNLCLISLDRLYLLISPLRYKLRMTA 140

Query: 120 PRYAGLLLGCAWQGS/LAFSGAALGCSWLGYSSAFASCSLRLPPEPERPRFAA---FTATL 176  
PR L+LG AW SLA AL S+L + P P + R A F  
Sbjct: 141 PRALALILG-AW-SLA---ALA-SFLPLLLGWHELKARTPAPGQCRLASLPFVLVA 192

Query: 177 HAVGFVLPLAVLCLTSLQVHRVARRHCQRMDTVT-----MKALALLADLHPSVR----- 225  
V F LP +C T ++ AR+ ++ ++T ++ L + P +  
Sbjct: 193 SGVTFFLP/SGAICFTYCRILLAARKQAVQVASLTTGTAGQALETQVPRTPRPGMESADS 252

Query: 226 QRCLIQKRRRHRATRKIGIAIATFLICFAPYVMTRLAELVPFVTVNAQWGILSKCLTYS 285  
+R + R+ +A+ +GI + F + + P+ + +A+ V + +L+ L Y  
Sbjct: 253 RRLATKHSRKALKASLTIGILLGMFFVTWLPFFVANIAQAVCDCISPGLFDVLT-WLGYC 311

Query: 286 KAVADPFTYSLRRPFRQVL 305  
+ +P Y L R F++ L  
Sbjct: 312 NSTMNPIIYPLFMRDFKRAL 331

【図 5】

>sp|P79234|C5AR\_PONPY C5A ANAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR (C5A-R)  
(FRAGMENT).  
Length = 340

Score = 614 (216.1 bits), Expect = 1.3e-60, P = 1.3e-60  
Identities = 130/329 (39%), Positives = 187/329 (56%)

Query: 8 YEYGDYSDLSDR--PVDCLDGACLAIDPLRVAPLPLYAAIFLVGVPGNAMVAWVAGKVAR 65  
YE+ D +D+ D PVD D + L ++A +FLGV GNA+V WV A+  
Sbjct: 4 YEHYDDNDMLDANTPVDKTSNTLRVPD---ILALVIFAVVFLVGLGNALVWVTAFAEK 60

Query: 66 RRVGATWLLHLAVADLLCCLSLPILAVPIARGGHWPYGAVGCRALPSIILLTMYASVLLL 125  
R + A W L+LAVAD L CL+LPIL I + HWP+G CR LPS+ILL MYAS+LLL  
Sbjct: 61 RTINAIWFLNLAVADFLSCLALPILFTSIVQHHPFPGAACRILPSLILLNMYASILL 120

Query: 126 AALSADLCFLALGPAWWSTVQRACGVQVACGAAWTLALLLTVPSTAIYRRLHQEHFPARLQ 185  
A +SAD L P W + A +AC AW LALLLT+PS +YR + +E+FP ++  
Sbjct: 121 ATISADRFLLVFNPIWCQNFRGAGLAWIACAWGLALLLTIPSFLYRVVREEYFPPKVL 180

Query: 186 CVVDYGGSSSTENAVTAIRFLFGFLGPLVAVASCHSALLC--WAARRCRPLGT-----AI 238  
C VD+G E AV +R + GF+ PL+ + C++ LL W+ R R T A+  
Sbjct: 181 CGVDHGHDKRRERAVAIVRLVLGFVWPLLTITICYTFLLLRTWSRRATRSTKTLKVVAV 240

Query: 239 VVGFFVCWAPYHLLGLVLTVAAPNSALLARALRAEPLIVGLALAHSCNPMFLFYFGRA- 297  
V FF+ W PY + G++++ P+S + + L + A + C+NP++++ G+  
Sbjct: 241 VASFFIFWLPYQVTGMMMSFLEPSSPTFLLKKLDSLCISFAYINCCINPIIYVAVAGQGF 300

Query: 298 --QLRRSLPAACHWALRESQGGQDESVDKSKST 327  
+LR+SLP+ L E ES +ST  
Sbjct: 301 QGRLRKSLPSLLRNVLTEESVRESKSFTRST 332

【図 6】

>sp|P32250|P2Y5\_CHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 (P2Y5) (PURINERGIC RECEPTOR 5) (6H1).  
Length = 308

Score = 551 (194.0 bits), Expect = 6.4e-54, P = 6.4e-54  
Identities = 113/281 (40%), Positives = 172/281 (61%)

Query: 22 HRLHLVVYSLVLAAGLPLNALALWVFLRALRVHVSVMCNLAASDLLFTLSLPVRLSY 81  
+ L+ V+S+V GL N +A+++F L+V + + YM NLA SDLLF +LP R+ Y  
Sbjct: 14 YTLYGCVFSMVFVLGLIANCVAIYIFTFLKVRNETTTYMLNLAISDLLFVFTLPFRIYY 73

Query: 82 YALHHWPFDPDLLCQTGAIFQNMNYGSCIFLMLINVDRYAAIVHPLRLRHLRRPRVARLL 141  
+ + +WPF D+LC+ + +F NMYGS +FL I+VDR+ AIVHP R + LR R AR++  
Sbjct: 74 FVVRNWPFGDVLCKISVTLFYTNMYGSILFLTCISVDRFLAIVHPFRSKTLRTKRNRIV 133

Query: 142 CLGWALILVFAVPAARVHRPSRCRYRDLEVRLCFESFSDELWKGRLPLVLAEALGFL 201  
C+ VW +L + PA+ S R + E R CFE+F + WK L +V+ E +GF  
Sbjct: 134 CVAWITVLGASTPASFFQ--STNRQNTEQRTCFENFPESTWKTYLSRIVIFIEIVGFF 191

Query: 202 LPLAAVVYSSGRVFWTLARPDATQSQR--RRKTVRLLLNLVIFLLCFVPYNSTLAVYGL 259  
+PL V S V TL +P + ++K +++ +LVIF CFVPYN TL +Y L  
Sbjct: 192 IPLILNVTCSTMVLRNLKPLTLNRKLSKKVKLMIFVHLVIFCFVPYNITLILYSL 251

Query: 260 LRSKL-VAASVPARDVRGVLMVMLLAGANCVLDPLVYFSAE 302  
+R++ + SV VR + V + +A +NC DP+VYF+++  
Sbjct: 252 MRTQTWINC SVTA--VRTMYPVTLCAVSNCCFDPIVYFVTS 293

【図 7】

>sp:5H1E\_HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E RECEPTOR (5-HT-1E) (SEROTONIN  
RECEPTOR) (5- HT1E) (S31).  
Length = 365

Score = 58.6 bits (139), Expect = 3e-08  
Identities = 35/132 (26%), Positives = 66/132 (49%), Gaps = 8/132 (6%)

Query: 20 LSLLANAWGILSVGAKQKKWKPLEFLLCTLAATHMLNVAVPIATYSVVQLRRQRPDFEWN 79  
L+ L N I+++G +K +P +L+C+LA T +L VAV + S++ + R W  
Sbjct: 35 LTLLNLAVIMAIGTTKKLHQPANYLICSLAVTDLL-VAVLVMPLSIIYIVMDR--WK 89

Query: 80 EG--LCKVFVSTFYTLTLCFSVTSLSYHRMMVVCWPNYRLSNAKKQAVHTVMGIWMV 137  
G LC+V++S T + + ++ RW + + Y K+A ++ +W +  
Sbjct: 90 LGYFLCEVWLSVDMTCCTCSILHLCVIALDRYWAITNAIEYARKRTAKRAALMILTVWTI 149

Query: 138 SFILSALPAVGW 149  
S +S +P + W  
Sbjct: 150 SIFIS-MPPLFW 160



【図 8】

>sp|P56479|GALR\_MOUSE GALANIN RECEPTOR TYPE 1 (GAL1-R) (GALR1).  
Length = 348

Score = 269 (94.7 bits), Expect = 7.9e-24, P = 7.9e-24  
Identities = 82/289 (28%), Positives = 136/289 (47%)

```
Query:  49 VGFVGNLCVIGILLHNAWKGP-SMIHSLILNLSLADLSLLIFSAPIRATAYSKSVWDLG 107
      +G +GN VI +L +  GKP S +  ILNLS+ADL+ LLF P +AT Y+  W LG
Sbjct:  46 MGVLGNSLVITVLARSK-PGKPRSTTNLFILNLSIADLAYLLFCIPFQATVYALPTWVLG 104

Query: 108 WFFVCKSSDWFIHTCMAAKSLTIVVVA-KVCFMYASDPKQVSIHNYTIWSVLVAIWTV 165
      F+CK +F  M   T+ ++ +  + S + ++  + V  IW ++
Sbjct: 105 AFICKFIHYFFTVMVLSIFTLAAMSVDYVAIVHSRRSSSLRVSRNALLGVGF-IWALS 163

Query: 166 SLLPLPEWFFSTIRHHEGVE-MCLVDVPAVAEEFMSMFGKLYPL--LAFG--LPLFFASF 220
      + P +  + H + + C   P       + K Y +  FG LPL  F
Sbjct: 164 IAMASPVAYHQRLFHRDSNQTFCWEQWPN-----KLHKKAYVVCTFVFGYLLPLLLICF 217

Query: 221 YFWRAYDQCKKRGTKTQNLRNQIRSKQVTVMLLSIAIISAVLWLPWVAVLWVWLKAAG 280
      ++ +  K+ K + +++  K+  +L + ++  + WLP V LW   A
Sbjct: 218 CYAKVLNHLHKK-LKNMSKKSEASKKTAQTVLVVVVFGISWLPHHVHLWAEF-GAF 274

Query: 281 PAPPQGF--ALSQVLMFSSANPLIFLVMSEEFREGLKGVWKWMITKKPPTVSESQE 337
      P P F   + L +S SS NP+I+ +SE FR+ K V+K + + P SE+E
Sbjct: 275 PLTPASFFFRITAHCLAYSNSNVNPIIYAFLSENFRKAYKQVFKCHVCDESPR-SETKE 332
```

【図 9】

>sp|Q99705|GPRO\_HUMAN PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR GPR24 (SLC-1).  
Length = 402

Score = 557 (196.1 bits), Expect = 1.5e-54, P = 1.5e-54  
Identities = 115/300 (38%), Positives = 177/300 (59%)

Query: 35 VILPSMIGIICSTGLVGNILIVFTIIRSRK----KTPVDIYICNLAVADLVHIVGMPFLI 90  
+I+PS+ G IC G++GN ++F +++ K VPD+I NL+V DL+ ++GMPF+I  
Sbjct: 90 IIMPSVFGTICLLGIIGNSTVIFAVVKKSKLHWCNNVPDIFIINLSVVDLLFLLGMPFMI 149

Query: 91 HQWARGGEWVFGGPLCTIITSLOTCNQFACSAIMTVMSVDYFALVQPFRLTRWRA-RYK 149  
HQ G W FG +CT+IT++D +QF + I+T M++DRY A V P T++R  
Sbjct: 150 HQLMGNGVWHFGETMCTLITAMDANSQFTSTYILTAMADRYLATVHPISSTKFRKPSVA 209

Query: 150 TIRINLGLWAASFILALPVWVYSKVIKFKDGVESCAFDLTSPD-DVLWYTLTYLTITTTFFF 208  
T+ I L LWA SFI PVW+Y+++I F G C L +PD D+ W+TLY F  
Sbjct: 210 TLVICL-LWALSFISITPVWLYARLIPFPGGAVGCGIRLPNPDOLYWFTLYQFFLAFAL 268

Query: 209 PLPLILVCYILILCYTWEXXQNKDARCCNPSVPKQXVMKLTKMVLVLVVVFILSAAPYH 268  
P +I Y+ IL + A S+ + ++T+ + + +VF + APY+  
Sbjct: 269 PFVITAAYVRIL-----QRMTSSVAPASQRSI-RLRTKRVTRTAIAICLVFFVCWAPYY 322

Query: 269 VIQLVNLQMEQPTLAFYVGYLSICLSYASSSINPFLYILLSGNFQKRLPQIQRATEKE 328  
V+QL L + +PTL F Y +I L YA+S +NPF+YI+L F+KRL + A + +  
Sbjct: 323 VLQLQLSISRPTLTFVYLYNAAISLGYANSCLNPFVYIVLCETFRKRLVLSVKPAAQGG 382

Query: 329 INNMG 334  
+ + N  
Sbjct: 383 LRAVSN 388

【図 10】

>sp:OPSB\_APIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE (AMBLOP).  
Length = 377

Score = 38.3 bits (87), Expect = 0.020  
Identities = 30/120 (25%), Positives = 52/120 (43%), Gaps = 13/120 (10%)

Query: 187 LW-YLPPLIVSLASYSLIFSLGRHTRQMLQNG-----TSSRDPTTEAHKRAIRIIL 237  
+W Y+ PLI + YS L+ S+ H + + + S++D A R ++  
Sbjct: 226 IWAYVIPLIFIIIFYSRLLSSIRNHEKMLREQAKMNVKSLVSNQDKERSAEVRIAKVAF 285

Query: 238 SFFFLFLL-----YFLAFLIASFGNFLPKTKMAKMIGEVMTMFYPAGHSFILILGNSKLKQ 293  
+ FFLFLL Y LI +GN T ++ M+ V +I + + + +Q  
Sbjct: 286 TIFFLFLLAWTPYATVALIGVYGNRELLTPVSTMLPAVFAKTVSCIDPWYIYNHPRYRQ 345

【図 1 1】

>sp:MAS\_RAT MAS PROTO-ONCOGENE.

Length = 324

Score = 184 bits (463), Expect = 2e-46

Identities = 108/283 (38%), Positives = 168/283 (59%), Gaps = 21/283 (7%)

Query: 37 VSLVGLTGNVVLWLLGCRMRRNAFSIYLNLAAADFLFLSGRLI---YSLLSFISIPH 92  
 +S +G N ++LW L RMRRN F++YI +L+ AD L I Y+L +S H  
 Sbjct: 41 ISPLGFVENGILLWFLCFMRMRNPFTVYITHLSIADISLLFCIFILSIDYALDYELSSGH 100

Query: 93 TISKILYPV-MMFSYFAGLSFLSAVSTERCLSVLWPIWYRCHRPHTLSAVVCVLLWALS 151  
 + + V +F Y GL L+A+S ERCLSVL+PIWYRCHRP H SA VC LLWALS  
 Sbjct: 101 YYTIVTSLVTFLLFGYNTGLYLLTAISVERCLSVLYPIWYRCHRPKHQSAFVCALLWALSC 160

Query: 152 LRSILEWMLCGFLFSGADSAWCQTSD-----FITVAWLIFLCVVLGSSVLVLLIRILCG 205  
 L + +E+++C + SG +S SD FI + + ++ SS +L+++I  
 Sbjct: 161 LVTMEYVMC-IDSGEESH-SQSDCRAVIIFAILSFLVFTPLMLVSSTILVVKIRKN 216

Query: 206 SRKIPLTRLYVTILLTVLVFLLCGLPFGIQFFLFLWIHVDREVLFCVHVLVSIFLSALNS 265  
 + ++LY+ I++T+++FL+ +P + + L+ + F ++H +S+ S +NS  
 Sbjct: 217 TWASHSSKLYIVIMVTIIIFLIFAMPMRVLYLLY---YEWSTFGNLHNISLLFSTINS 272

Query: 266 SANPIIYFFVGSFRQRQNRQNLKLVLRALQDASEV--DEGGG 306  
 SANP IYFFVGS +++ R++LK+VL RA +D + EG G  
 Sbjct: 273 SANPFIYFFVGSKKKRFRESLKVVLTAFKDEMQRPRQEGNG 315

【図 1 2】

>sp:NY2R\_BOVIN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (NPY2-R).

Length = 384

Score = 153 bits (383), Expect = 5e-37

Identities = 93/308 (30%), Positives = 164/308 (53%), Gaps = 7/308 (2%)

Query: 47 DEDEDVTNSRTFFAAKIVIGMALVGIMLVCGIGNFIFIAALVRYKKLRNLNLLIANLAI 106

D + ++ +S ++V+ +A I+L+ IGN + I +++K +R +TN IANLA+

Sbjct: 38 DSEPELIDSTKLIEVQVVLILAYCSIILLGVIGNSLVIHVVIKFSMRTVTNFFIANLAV 97

Query: 107 SDFLVAIVCCPFEMDYVVRQLSWEHGHVLCSTVNYLRTVSLYVSTNALLAIAIDRYLAI 166

+D LV +C PF + Y ++ + W+ G VLC V Y + +++ VST L IA+DR+ I

Sbjct: 98 ADLLVNTLCLPFTLTYYLMGE—WKMGPVLCPLVPAQGLAVQVSTITLTVIALDRHRCI 155

Query: 167 VHPLRPRMKQTATGLIALVWTVSILIAIPSAFTTETVLVIVKSQEKIFCGQIWPVDQQ 226

V+ L ++ Q + +I L W VS L+A P A F +++ I+ E + C + WP +++

Sbjct: 156 VHLESKISKQISFLIIGLAWGVSALLASPLAIFREYSLIEIIPDFEIVACTEKWPGECK 215

Query: 227 -LYYKSYFLFIFGIEFVGPVVTMTLCYARISRELWFKAVPGFQTEQIRKRLCRRKTVLV 285

+Y Y L I +V P+ ++ Y RI +L PG + +R R+KT +

Sbjct: 216 GIYGTIYSLSSLLIYVPLPLGIISFSYTRIWSKLNHVSPGAANDHYHQR—RQKTTKM 272

Query: 286 LMCILTAYVLCWAPFYGFTIVRDFPTVVFVKEKHYLTAFYIVECIAMNSMINTLCFVTV 345

L+C++ ++ W P + F + D V + K Y F + IAM ++ N L + +

Sbjct: 273 LVCVVVVFVSWLPLHAFQLAVDIDSHV-LDLKEYKLIFTVFHIIAMCSTFANPLLYGWM 331

Query: 346 KNDTVKYF 353

++ K F

Sbjct: 332 NSNYRKAF 339

【図 1 3】

>sp:TRFR\_SHEEP THYROTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR (TRH-R)

(THYROLIBERIN RECEPTOR).

Length = 398

Score = 41.4 bits (95), Expect = 0.003

Identities = 26/87 (29%), Positives = 43/87 (48%), Gaps = 3/87 (3%)

Query: 53 LIQTGVGILGNSFLLCFYNLILFTGHKLRPTDLISQLALANSMVLFFKGIPQTMAAFGL 112

LI G+GI+GN ++ +++ T H PT+ L LA+A+ MVL G+P +

Sbjct: 33 LIICGLGIVGNIMVVL—VVMRTKHMRTPTNCYLVSLAVADLMVLAAGLPNITDSIYG 89

Query: 113 KYLLNDTGCKFVFYHVRGTRVSLSTI 139

++ GC + Y +G S +I

Sbjct: 90 SWVYGVGCLCITYLQYLGINASSCSI 116

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規なG蛋白質共役型受容体およびその遺伝子、並びにそれらの製造方法及び用途を提供することを課題とする。

【解決手段】 ヒト組織cDNAのスクリーニングにより、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと考えられる疎水性領域を保持する8種類の新規遺伝子を単離することに成功した。これら遺伝子やその翻訳産物である蛋白質は、リガンドのスクリーニングや医薬品として有用なアゴニストやアンタゴニストのスクリーニングに利用し得る。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [597059742]

1. 変更年月日 1997年 4月28日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 千葉県木更津市矢那1532番地3  
氏 名 株式会社ヘリックス研究所